

**Aus der Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

**Über den Stellenwert des Staphylococcus epidermidis
in der ambulanten gynäkologischen
Versorgung**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Andrea Uhlig geb. Henseler
aus Ulm**

2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. E.R. Weissenbacher

Mitberichterstatter: PD Dr. Tina Buchholz

Prof. Dr. Johannes Hübner

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Theresa Kolben

Dekan: Prof. Dr. med.dent. Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.04.2018

Inhaltsverzeichnis

1.Einführung	4
2. Grundlagen	5
2.1. Normalflora	7
2.2. Aminvaginose/bakterielle Vaginose	9
2.3. Vaginitis	14
2.4. Staphylococcus epidermidis	19
3 Methoden und Datenlage	25
3.1. Studiendesign	25
3.2. Probengewinnung	25
3.4. Patientengut	26
3.5. Auswertung	27
4. Ergebnisse	33
5. Diskussion	35
5.1. Ergebnisse und deren Bedeutung	35
5.2. Ausblick	39
6. Literaturverzeichnis	40
7. Abbildungsverzeichnis	45
8. Tabellenverzeichnis	46
9. Glossar	47
10. Zusammenfassung	50
Danksagung	52

1.Einführung

Eine vulvovaginale Infektion ist für eine Frau in westlichen Ländern und im geschlechtsreifen Alter keine Seltenheit.

Fast alle Frauen erleiden mindestens einmal in ihrem Leben eine Vulvovaginitis (1).

Den größten Anteil nimmt mit 22 - 50% die bakterielle Vaginitis ein, dicht gefolgt von der vulvovaginalen Candidose, die mit einer Häufigkeit von 17-39% zu verzeichnen ist (2).

Viren und Protozoen können ebenfalls das Beschwerdebild einer Vaginitis hervorrufen, sind jedoch deutlich seltener.

Aufmerksame Beobachtungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass Patientinnen in der gynäkologischen Fluorsprechstunde mit Beschwerden erscheinen, welche ausschließlich einen positiven Vaginalabstrich mit *Staphylococcus epidermidis* vorweisen konnten.

Da der *Staphylococcus epidermidis* derzeit als ubiquitärer und apathogener Haut- und Schleimhautkeim eingestuft wird, wird ein Abstrichergebnis alleinig mit diesem Keim als unauffällig und allenfalls als kontaminiert bewertet, mit der Konsequenz, dass heutzutage die Patientinnen in der Regel nicht antibiotisch therapiert werden.

Dennoch ist der Leidensdruck auf Seiten der Patientinnen sehr hoch und deshalb sollte die Haltung - nicht antibiotisch zu therapieren - eventuell hinterfragt werden.

In der Literatur finden sich nur sehr wenige Arbeiten, die sich mit der Pathogenität des *Staphylococcus epidermidis* befassen.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es daher darzulegen, in wie weit berichtete Symptome mit einem objektiven Befund von *Staphylococcus epidermidis* korrelieren und wie viele Patientinnen schlussendlich davon betroffen sind.

2. Grundlagen

Die Vagina der Frau ist auch im gesunden Zustand mit Keimen besiedelt.

Die Mehrzahl dieser Keime sind nicht nur apathogen, d.h. sie lösen keine Infektionen aus, sondern sind explizit an diesem Ort erwünscht, d.h. physiologisch vorhanden und verrichten die für sie eigene, von der Natur vorgesehene Funktion.

Diese Bakterien werden auch Kommensalen genannt. Hier gehen zwei Individuen unterschiedlicher Arten - Mensch und Bakterien - eine Symbiose ein, welche für beide von Nutzen ist.

Weitere Beispiele für diese Situation sind: Mund-, Darm- und Hautflora.

In der Vagina vorherrschend sind Milchsäurebakterien, die sogenannten Laktobazillen. Sie stabilisieren über verschiedene Parameter das Vaginalmilieu, z.B. über pH-Wert-Einstellung (3,8-4,5 pH) und die Konzentration/Produktion von Wasserstoffperoxid.

Kommt es zu einer Störung dieses Milieus, führt dies zu verschiedenen Beschwerdebildern.

Zunächst macht es Sinn, das Organ Vagina und dessen Normalflora näher zu betrachten sowie deren Funktion zu verstehen.

Die Vagina ist das weibliche Kohabitationsorgan und zugleich der Geburtsweg des zu gebärenden Kindes.

Die oberflächliche Gewebeschicht ist ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel. Diese Schicht wird auch Tunica mucosa genannt. Die Besonderheit dieses Epithels ist, dass es keine Drüsen besitzt.

Seine Feuchtigkeit erhält es aus abgeschilferten Zellen sowie durch Transduktion der Vaginalwand und über den Zervikalsekret.

Bildlich gesprochen machen mehrere Schichten der Tunica mucosa eine Wanderung von der Basis bis an die Oberfläche, werden dort abgeschilfert und dienen als Nahrung für Bakterien.

Zu den einzelnen Schichten der Tunica mucosa zählen:

- Stratum basale
- Stratum parabasale
- Stratum intermedium
- Stratum superficiale

Die Zellen der einzelnen Schichten werden je nach ihrer Zugehörigkeit, Basalzellen (kubisch oder zylindrisch), Parabasalzellen, Intermediärzellen oder Superficialzellen genannt.

Die Reifung dieser Zellen unterliegt einem hormonellen Einfluss. So reifen die Zellen der Tunica mucosa bei abfallendem Östrogenspiegel und unter dem Einfluss von Gestagenen nur bis zum Stratum intermedium, während bei Östrogeneinfluss die Reifung bis zum Stratum superficiale erfolgt.

Dieses Wissen unterstützt die Zuordnung des Zyklus einer Frau anhand der vorherrschenden Zellen im Abstrich.

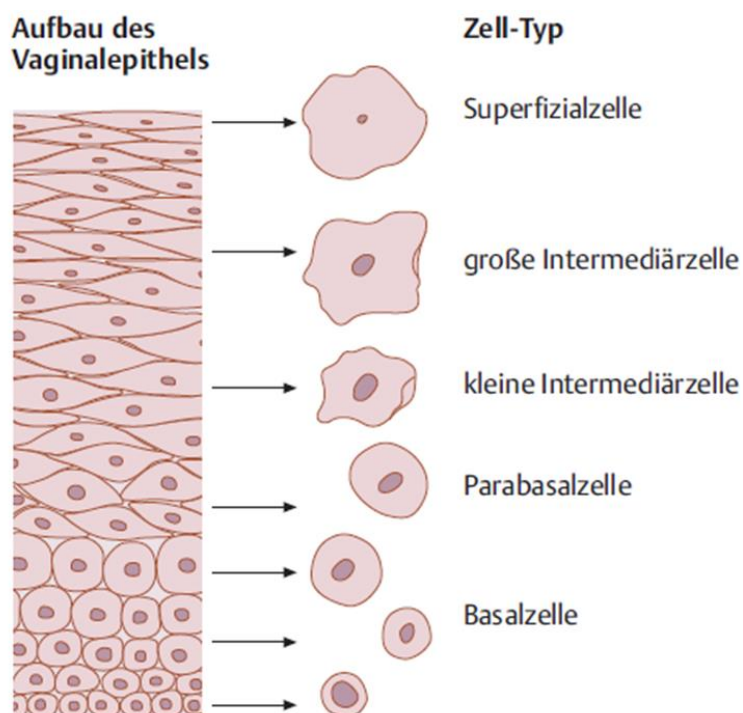


Abbildung 1: Einfluss des Östrogens auf die Ausreifung des Vaginalepithels (3)

Die Superficialzellen haben neben der Feuchtigkeit spendenden Funktion noch eine zusätzliche und äußerst wichtige Aufgabe. Sie lagern Glykogen in ihr Zytoplasma ein, das die Döderlein-Bakterien (*Lactobazillus acidophilus*) zu Milchsäure (Laktat) umbauen (3).

Je nach Menge und Aktivität der Döderlein-Bakterien entsteht das gewünschte und physiologisch saure Milieu (pH 3,8-4,5) der Vagina. Dieses saure Milieu ist u.a. für die Abwehr aufsteigender Infektionen zuständig.

Um aufsteigende Infektionen zu minimieren, kommen nicht nur die Eigenschaften der Milchsäure- und Wasserstoffperoxidbildung zu tragen. Zusätzlich produzieren Laktobazillen auch Metabolite, die das Wachstum von fakultativ pathogenen Bakterien hemmen. Weiter ist bekannt, dass Laktobazillen Biosurfactants bilden und dadurch das Anhaften der Bakterien an die Vaginalwand erschweren (4).

Um sich zu gegebener Zeit dehnen zu können, was vor allem bei der Geburt eine wichtige Voraussetzung darstellt, sollte auch eine den Bedürfnissen einer Geburt gerechte Muskulatur vorhanden sein. Dies übernimmt die Tunica muscularis, die mit ihrer gitterartigen glatten Muskulatur, sowie einem Bindegewebe, das scherengitterartig angeordnet kollagene und elastische Fasern enthält, die notwendige Dehnung erlaubt.

2.1. Normalflora

Die Vaginalflora einer Frau durchläuft während des Lebens mehrere verschiedene Besiedelungsstadien (vgl. (5)).

Beim Neugeborenen ist sie praktisch steril (6).

Durch die vaginale Geburt überträgt die Mutter idealerweise ihren Bakterienstamm auf den Säugling. Eine vaginale Besiedlung des weiblichen Säuglings kann schon ab dem 3. Lebenstag nachgewiesen werden. Zu diesem Zeitpunkt gleicht der Bakterienbesatz zunächst dem der Mutter, da auch die Hormone der Mutter noch auf den Säugling einwirken.

Dieser Besatz konvertiert aber rasch und bleibt bis zur Pubertät eine Mischflora aus Haut- und Darmbakterien aufgrund des atrophischen juvenilen Vaginalepithels.

Da auch unter physiologischen Voraussetzungen, d.h. ohne exogene Hormonsubstitution, die Hormoneinwirkung auf das postmenopausale Vaginalepithel entfällt, ähnelt der Bakterienbesatz bei postmenopausalen Frauen wieder dem des juvenilen atrophischen Vaginalepithels.

Eine besondere Anforderung an die Vaginalschleimhaut und deren Bakterienbesiedelung stellt die Zeit im fortpflanzungsfähigen Alter einer Frau dar, denn in dieser Phase ist die Infektionsgefahr wegen sexueller Aktivität am Größten.

In dieser Lebensphase dominiert die Familie der Laktobazillen auf der Vaginalschleimhaut.

In der Familie der Laktobazillen sind 50 verschiedene Typen bekannt, wobei nur 5 - 7 Typen beim Menschen nachweisbar sind. Hierzu zählen *Lactobacillus acidophilus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. fermentum* und *L. crispatus* (7).

Andere Keime, zu denen beispielsweise *Gardnerella vaginalis*, Streptokokken Gruppe B, *Ureaplasma urealyticum* und Streptokokken Gruppe D (= Enterokokken) zählen, sollten bei einer gesunden Frau nur in niedriger Keimkonzentration (bis zu 10^4 - 10^5 /ml) vorhanden sein (5).

Durch den Einfluss der Östrogene beginnen die Laktobazillen sich gezielt zu vermehren, wobei die Zusammensetzung der Laktobazillen von Frau zu Frau individuell verschieden ist.

Die Familie der Laktobazillen ist verantwortlich für das saure Milieu (pH 3,8-4,5) in der Vagina und erschwert dadurch eine aufsteigende Infektion. Manche Stämme produzieren zusätzlich auch Wasserstoffperoxid, welches besonders auf die Anaerobier einen keimreduzierenden Effekt hat und durch diese weitere bakterizide Wirkung additiv aufsteigende Infektionen verringert (8).

Welche Wirkung die einzelnen Laktobazillenstämme für die Resistenz der Vaginalflora aufweisen, ist allerdings kaum bekannt.

Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Frauen mit wiederkehrenden Aminvaginosen/bakteriellen Vaginosen vermehrt atypische Laktobazillenstämme nachzuweisen sind, welche kein Wasserstoffperoxid bilden (5).

Bei Frauen mit Normalflora hingegen ist die Besiedlung relativ stabil. In den meisten Fällen liegt bei diesen Frauen eine Besiedelung vor allem mit *Lactobacillus jensenii* vor.

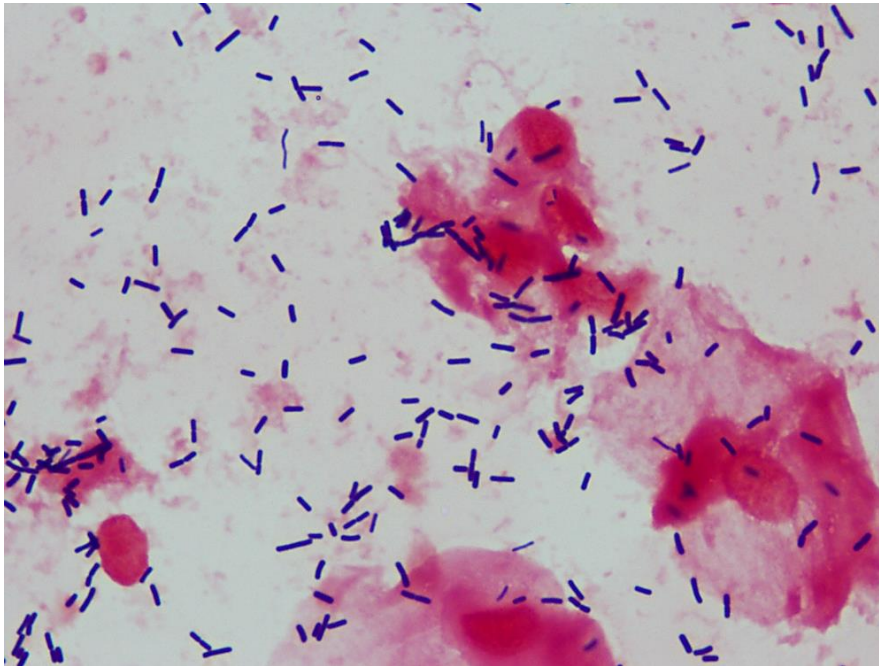


Abbildung 2: normale Vaginalflora, Quelle (9):

Das Bild 2 zeigt eine Normalflora nach Gramfärbung unter dem Mikroskop. Die violetten Stäbchen sind Laktobakterien, die rosa-gefärbten Zellen sind Epithelzellen.

2.2. Aminvaginose/bakterielle Vaginose

Bei einer Aminvaginose/ Bakteriellen Vaginose handelt es sich um eine Verschiebung des Milieus der Vaginalflora, d.h. eine Reduktion der Anzahl der Laktobazillen und damit verbunden ein Anstieg des pH-Werts ($> 4,5$) (10).

Damit wird die Vermehrung von *Gardnerella vaginalis* und anaeroben Bakterien begünstigt.

Im Rahmen einer bakteriellen Vaginose gilt *Gardnerella vaginalis* als Leitkeim (10) (11) (12).

Die Bakterienkonzentration liegt bei $10^7 - 10^9/\text{ml}$ und ist in ihrer Zusammensetzung äußerst variabel.

Definiert wird eine Vaginose nach den Amsel-Kriterien (13):

- pH-Wert des Vaginalsekrets $> 4,5$
- grau-weißer Fluor vaginalis,
- Amingeruch/ positiver Amintest
- mikroskopischer Nachweis vom Schlüsselzellen (Clue Cells = vaginale Epithelzellen, die mit einem Bakterienfilm überzogen sind)

Sind 3 dieser 4 Kriterien erfüllt, liegt nach dem Konzept vom Amsel (13) eine bakterielle Vaginose vor.

Dabei liegen aber keine Entzündungszeichen vor, jedoch werden austretender Ausfluss und Geruch als äußerst unangenehm empfunden. Allerdings hat nur etwa die Hälfte der Patientinnen Symptome (14).

Obwohl einer Vaginose selbst noch kein Krankheitswert zugeschrieben wird, kann sie dennoch als möglicher Wegbereiter für andere Erreger angesehen werden. Daraus ergibt sich neben dem Missempfinden der Patientinnen durchaus Behandlungsbedarf.

So ist eine Vaginose während einer Schwangerschaft mit dem Auftreten von Frühgeburten, peripartalen Infektionen und Wochenbettinfektionen assoziiert (vgl. hierzu (5) und (15)).

Eine bakterielle Vaginose entsteht nur bei ausreichendem Nährstoffangebot, das wiederum im direkten Zusammenhang mit dem Östrogenspiegel steht. Anders formuliert bedeutet dies, dass es ohne das Hormon Östrogen auch keine Aminvaginose/ bakterielle Vaginose geben kann (5). Welche Ursachen sind nun für eine Aminvaginose/bakterielle Vaginose verantwortlich?

Hierzu können mehrere Ursachen herangezogen werden:

- chronische Blutungen zum Beispiel erhöhen den pH der Vagina über eine längere Zeit
- Antibiotika, Antiseptika und Spülungen töten Laktobazillen ab
- Analverkehr
- bisexueller Partner mit hoher genitaler Keimkolonisation
- Bindungsfähigkeit von Bakterien an Epithelzellen, wie die von Garner erstmals beschriebenen Clue cells zeigen

- atypische Laktobazillen
- Biofilmbildung

Therapeutische Ansätze sind die lokale Anwendung von Metronidazol als Einmaltherapie oder Clindamycincreme über 3-7 Tage.

Unterstützend wirken zudem Laktobazillenpräparate, Milchsäurepräparate, Antiseptika, Vitamin C oder auch die orale Gabe von Probiotika.

Die antibiotische Therapie verspricht hohe Erfolgschancen, doch leider ist die Rückfallquote als hoch anzusehen (16).

Da eine Partnertherapie die Erfolgschancen nicht verbessert, wird sie auch nicht empfohlen (17).

Bei Verneinung einer Schwangerschaft oder anstehender Operation wird in der Regel bei Beschwerdefreiheit nicht antibiotisch behandelt.

Die Bestimmung des Reinheitsgrades kann ebenso zur Diagnostik herangezogen werden. Bei dieser einfachen Untersuchung des Vaginalsekrets betrachtet man dessen Bakterienbesatz unter dem Mikroskop, dies lässt sich gut in der ambulanten Praxis durchführen.

Zuvor durchläuft das zu untersuchende Material eine Gramfärbung und wird dann in 4 unterschiedliche Grade eingeteilt:

Grad 0: weder Laktobazillen noch Bakterien sind sichtbar

Grad 1: normale Vaginalschleimhautbesiedelung - viele Laktobazillen

Grad 2: Mischflora, beginnendes bakterielles Ungleichgewicht

Grad 3: bakterielle Vaginose, Besiedelung überwiegend von Bakterien, Laktobazillen ausgenommen

Um die Gradeinteilung zu erleichtern, werden die einzelnen Grade in Gruppen zusammengefasst, da sich die Proben nicht exakt in die einzelnen Grade einteilen lassen.

Je nach Ergebnis spricht man dann von einem Reinheitsgrad (RHG) 1-2 oder von einem RHG 2-3 (10).

In der Zusammenschau von Amselkriterien und Reinheitsgrad lässt sich die Ursachenforschung der Beschwerden untermauern.

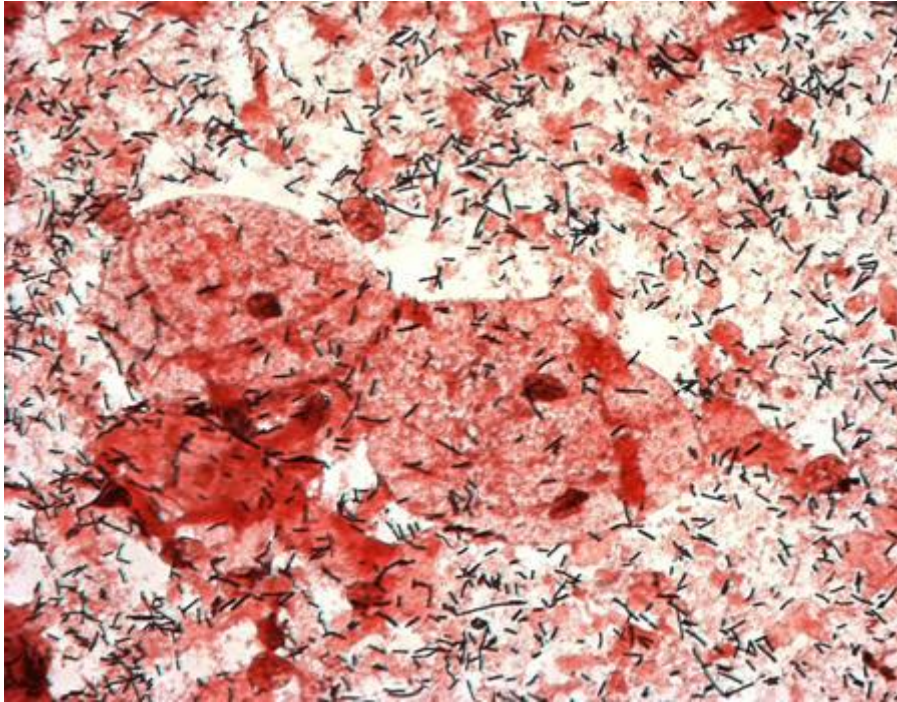


Abbildung 3: Reinheitsgrad I (normale Scheidenbesiedelung) Quelle (18):

Bei den hellrosa Zellen mit den dunkelrosa Punkten in Abbildung 3 handelt es sich um Scheidenepithelzellen. Die zahlreichen dünnen blauen Striche sind die Laktobazillen. Daneben sieht man auch rötlich/bläuliche Pünktchen, die anaeroben Bakterien. Bei diesem Befund kann man entweder zuwarten und kontrollieren, Laktobazillen in Form von Vaginaltabletten zuführen oder eine milde antibiotische Therapie durchführen. Hier kommt es sehr auf die Beschwerden der Frau an.

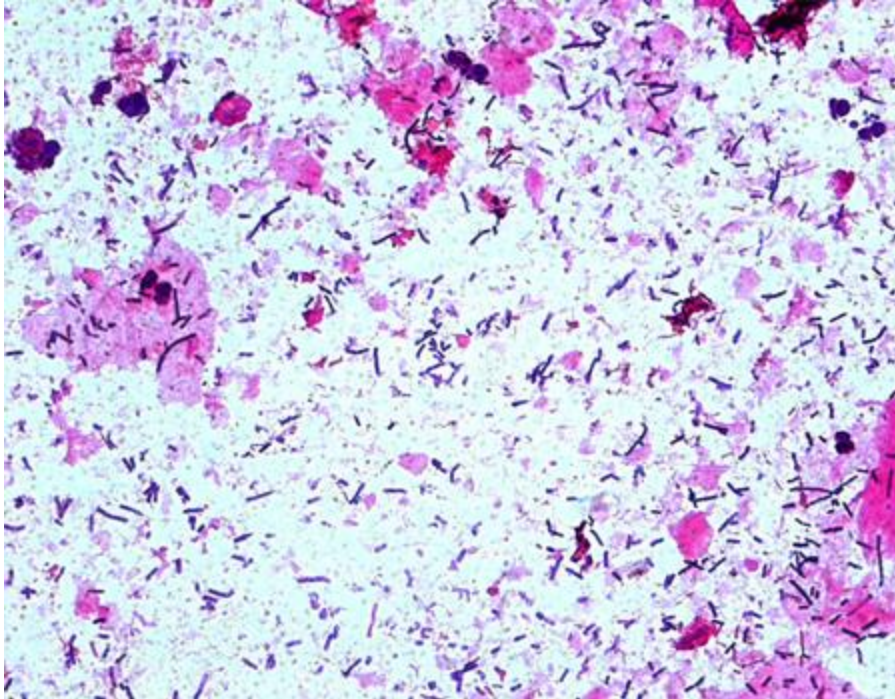


Abbildung 4: Reinheitsgrad II (beginnendes bakterielles Ungleichgewicht), Quelle (18)

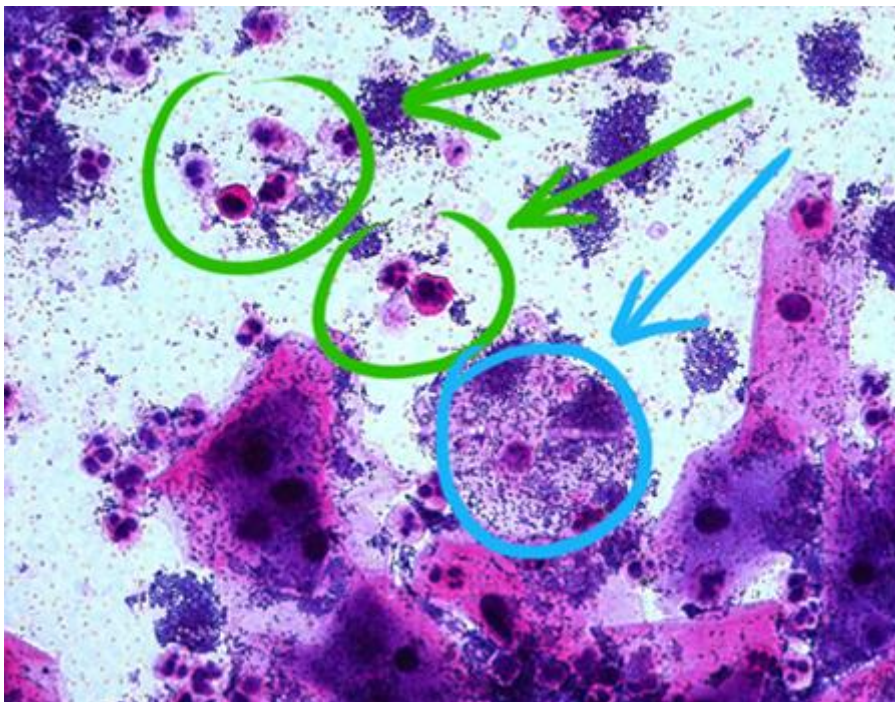


Abbildung 5: Reinheitsgrad III (Bakterielle Vaginose), Quelle (18)

Die ehemals rosa Zellen in Bild 5 mit den dunkelrosa Punkten sind die Scheidenepithelzellen (blauer Pfeil), die völlig von anaeroben Bakterien überlagert sind. Man sieht keine Laktobazillen mehr. Das ganze Präparat ist von punktförmigen

Bakterien (dunkelblau, teilweise blaurötlich) übersät. Die mittelgroßen Zellen mit den großen blauen Zellkernen sind Leukozyten (grüne Pfeile). Hier handelt es sich um eine Infektion, die eine Antibiotikatherapie notwendig macht.

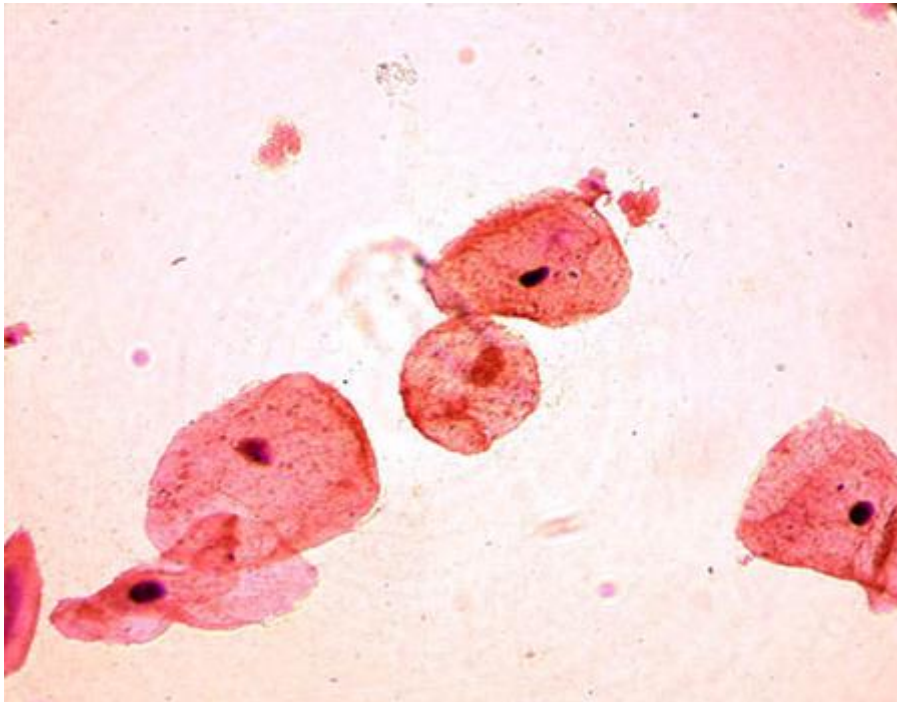


Abbildung 6: Reinheitsgrad 0 (Laktobazillenmangel), Quelle (18)

In Abbildung 6 sieht man weder Laktobazillen noch andere Bakterien. Dieses Bild zeigt sich meistens nach Antibiotikatherapien.

Laktobazillen sind besonders empfindlich gegen den Großteil der Breitbandantibiotika, in erster Linie gegen diejenigen, die auf grampositive Bakterien wirken.

Die Symptome sind die gleichen wie bei Pilzerkrankungen und/oder Bakterieller Vaginose:

Brennen, Juckreiz, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr.

2.3. Vaginitis

Im Folgenden wird der Unterschied zwischen einer Vaginose und einer Vaginitis dargestellt.

Eine Infektion der Vagina kann über mehrere Wege entstehen:

1. über ein massives Eindringen von Keimen, die eine zuvor gesunde Vaginalschleimhaut schädigen

oder

2. über eine Vaginose, d.h durch ein gestörtes Milieu, das zu einer Entzündung eskaliert

Nur wenige Erreger lösen eine Vaginitis aus. Dies ist dem widerstandsfähigen mehrschichtigen nichtverhornenden Plattenepithel der Vagina sowie ihrem sauren Milieu geschuldet (5). In der folgenden Tabelle ist eine Übersicht über die bis heute bekannten möglichen Verursacher von vaginalen Beschwerden dargestellt.

BAKTERIEN:	Gardnerella vaginalis
	Atopobium vaginae
	Actinomyces neuii und Aerococcus christensenii
	Megasphaera-α drei neu beschriebene Mitglieder der Clostridiumgruppe
	Eggerthella-ähnliche unkultivierte Bakterien
	Keime der Darmflora Escherichia coli Enterococcus Spezies (sp.) und Lactobacillus sp. Bacteroides sp., Prevotella- sp Porphyromonas sp. und Fusobacterium sp. Bifidobacterium sp. Eubacterium sp., Clostridium sp., Fusobacterium sp., Ruminococcus sp, Roseburia sp. u.a.
	Mangel an vaginalen Laktobazillen
	Streptokokken der Gruppen A, B und C
	Staphylokokken: Staphylococcus aureus
	Pseudomonas Spezies (sp)
	Proteus Spezies (sp.)
	Klebsiella pneumoniae
	Mykoplasmen: Mycoplasma hominis Mycoplasma genitalium Ureaplasma urealyticum
	Anaerobier: Prevotella melaninogenica, Fusobacterium nucleatum Propionibacterium Spezies (sp.) , Peptococcus Spezies (sp.), Peptostreptococcus Spezies (sp.), Veillonella Spezies (sp). Bacteroides sp., Bifidusbakterien Staphylococcus aureus subsp. anaerobius Eubacterium, Clostridien Ruminococcus Spezies (sp.), Roseburia Staphylokokken, Streptokokken Lactobacillus sp., Mykoplasmen Enterococcus (E.) faecalis, E. faecium
	Gonokokken
	aerob-anaerobe Mischinfektionen (Streptokokken, Enterokokken, Anaerobier, Staphylokokken, Gonokokken u.a.)
	Chlamydien
PILZE:	Candida Spezies (sp.)
	Dermatophyten
VIREN:	Herpes simplex Viren (HSV)
	Human pathogene Papillom Viren (HPV)
	Humane Immundefizienz Viren (HIV)
PARASITEN:	Endoparasiten: Trichomonas vaginalis
	Ektoparasiten: Phthirus pubis, Sarcoptes scabiei hominis ; Enterobius vermicularis

Tabelle 1: Übersicht der bekannten Verursacher vaginaler Beschwerden, nach (1)

Verschiebt sich das vaginale Milieu zugunsten bestimmter Erreger - Hefepilze, Trichomonaden, A-Streptokokken, Staphylococcus aureus, Herpes genitalis Viren - welche eine Vaginitis auslösen können, finden diese Erreger für sie optimale Voraussetzungen vor: Wärme, Feuchtigkeit und Nährstoffe.

Wegen der gegebenen anatomischen Nähe von Vulva/Vagina und Anus bei der Frau, ist es nicht verwunderlich, dass Darmbakterien im Vaginalabstrich nachzuweisen sind. Sie sollten aber unter einer Keimzahl von 10^4 - 10^5 /ml liegen (2).

Die Symptome einer Vaginitis sind:

- Rötung
- vermehrter gelblicher Fluor als Folge einer Leukozytose
(mikroskopischer Befund)

Eine alleinige Rötung sollte nicht als Vaginitis bezeichnet werden, da hier ursächlich ein dünnes Epithel vorliegen kann, das entweder angeboren oder durch eine Atrophie bedingt ist, und eine Entzündung vortäuschen kann.

Bestimmte/einzelne Symptome können auch als Zeichen für den primären Verursacher der Entzündung gedeutet werden.

Deshalb ist eine ausführliche Anamnese unabdingbar. In der Zusammenschau der Anamnese, klinischem Erscheinungsbild und mikroskopischem Befund, lassen sich viele Infektionen mit einfachen Hilfsmitteln sicher diagnostizieren und es kann die entsprechende Therapie eingeleitet werden (19).

So weist ein weiß-flockiger bis gelb-bröckeliger Fluor auf eine Candida-albicans-Vaginitis hin. Der pH-Wert des Fluors bei einer Candida albicans Infektion befindet sich üblicherweise im Normalbereich. Candida albicans lässt sich zudem über eine lichtmikroskopische Ansicht des Fluors diagnostizieren (siehe Abbildung 7).



Abbildung 7: Scheidenpilz Quelle (18)

Ist der Fluor grün-gelblich und schaumig lässt dies eine Trichomoniasis vermuten.

Hier stellt sich der $\text{pH} > 5,2$ ein.

Ein unangenehmer Geruch kann sowohl bei einer Trichomoniasis- Infektion als auch bei einer Aminvaginose/ bakteriellen Vaginose auftreten.

Brennen und/oder Juckreiz treten je nach Stärke und Ausbreitung der Infektion zusätzlich auf.

2.4. Staphylococcus epidermidis

Der Staphylococcus epidermidis gehört der Familie der Staphylococcaceae an (20).

Die Bezeichnung Staphylococcus setzt sich aus zwei Teilen aus dem Altgriechischen zusammen:

- staphyl = Weintraube
- coccus = Kern/Korn

Allein durch die Namensgebung wird schon eine charakteristische Eigenschaft der Staphylokokken hervorgehoben. So sammeln sie sich gerne in Gruppen/Haufen oder bildlich gesprochen zu Trauben an, deren Größe sich äußerst variabel darstellt

Ein einzelner kugelförmiger Kokkus besitzt einen Durchmesser von 0,5 - 1,5 µm.

Ihm fehlen Geißeln oder ähnliche Fortbewegungsorgane, dadurch ist er nicht mobil.

Weitere Eigenschaften sind: grampositiv nicht sporenbildend, Koagulase negativ, Katalase positiv, sowie fakultativ anaerob.

Sein Wachstums- und Vermehrungsoptimum befindet sich bei einer Temperatur von 30 - 37°C.

Das erste Unterscheidungsmerkmal der Kokken erfolgt über die Gramfärbung:

gram-positiv: Staphylokokken

Streptokokken

Pneumokokken

gram-negativ: Neisserien (Diplococcen)

Neisseria meningitidis

Neisseria gonorrhoeae

Die Anwendung der Gramfärbung kann für die Ursachenforschung und die Fragestellung nach der geeigneten Antibiotikatherapie in groben Zügen hilfreich sein. Sie ist immer noch ein oft angewendetes Diagnoseverfahren (13) (22) (23) (24).

Die Gramfärbung ist einfach durchzuführen und das Ergebnis ist innerhalb einer Stunde erhältlich, während für die Auswertung einer Blutkultur mit Antibiogramm 24 Stunden und länger veranschlagt werden müssen.

Die Gramfärbung macht sich den unterschiedlichen Zellwandaufbau der Bakterien zu Nutze, wodurch sich die überwiegende Mehrheit der Bakterien in die zwei Gruppen

gram-positiv und gram-negativ einteilen lassen.

Bevor das Bakterienmaterial der Färbung zugeführt werden kann, muss es zunächst getrocknet und fixiert werden.

Danach folgen die 3 Schritte der Differenzialfärbung:

1.: Einfärbung mit Kristallviolett/Phenol, sowie Lugolscher Lösung (Fixierung). In diesem Schritt verhalten sich alle Bakterien gleich, sie verfärben sich dunkelviolett.

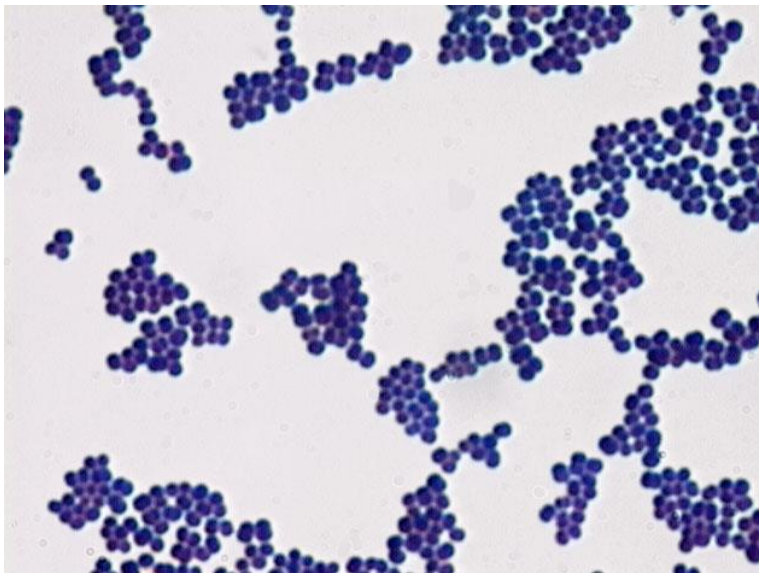


Abbildung 8: gram-positive Kokken, (25)

2. Nun erfolgt die Entfärbungsphase. Hier verhalten sich gram-positive und gram-negative Bakterien unterschiedlich. Durch Zugabe einer 96% Ethanollösung entfärben sich die dünnwandigen gramnegativen Bakterien, während die grampositiven Bakterien den Farbstoff aufgrund ihrer dick aufgebauten Bakterienwand mehrerer Mureinschichten besser halten können.

3. Um die gram-negativen Bakterien nun deutlicher hervorzuheben, erfolgt im dritten und letzten Schritt die Gegenfärbung mit verdünnter Fuchsinlösung. Die gram-negativen Bakterien erscheinen nun rot bis pink unter dem Mikroskop.

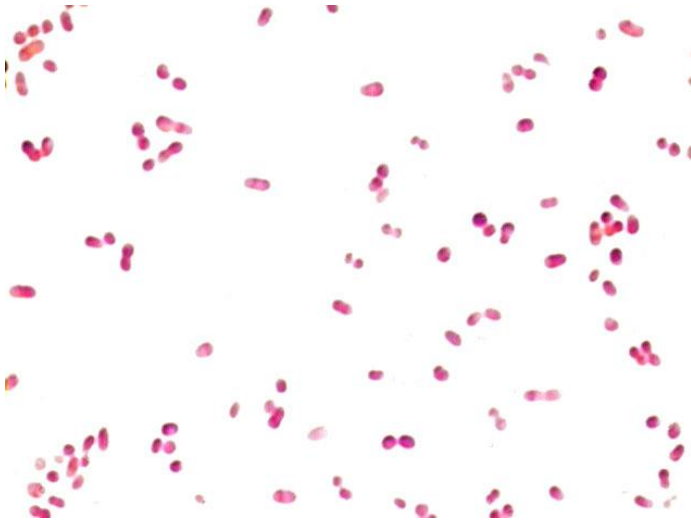


Abbildung 9: gram-negative Kokken (25)

Die Staphylococcen werden weiter unterteilt in Koagulase-positive und Koagulase-negative Staphylococcen.

Dabei ist die Koagulase kein Enzym, wie die Bezeichnung fälschlicherweise suggerieren könnte, sondern ein Protein, das zu den extrazellulären Pathogenitätsfaktoren zählt und dem *Staphylococcus aureus* zugeschrieben wird. Koagulase bindet Prothrombin, spaltet Fibrinogen zu Fibrin. Damit kann eine "Fibrinmauer" entstehen. Eine darin eingeschlossene Infektion wird dadurch räumlich begrenzt.

In die Kategorie Koagulase-positiv fällt u.a. der *Staphylococcus aureus*.

Vertreter der Koagulase-negativen Staphylococcen sind:

- *Staphylococcus epidermidis*,
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Staphylococcus xylosus*
- *Staphylococcus hominis*

Damit ist die Koagulase ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal in der Differenzierung der Staphylococcen und deren Pathogenität.

Weitere extrazelluläre Pathogenitätsfaktoren sind:

Hämolysin, Leukozidin, Enterotoxine, TSST 1 (Toxic-Shock-Syndrom 1), Exfoliatine A+B (Auslöser des Scalded-Skin-Syndrom im Säuglingsalter), β -Laktamase, Staphylokinase, Hyaluronidase, u.a..

Zu den zellulären Pathogenitätsfaktoren der Kokken zählen Schleimkapsel und Protein A (25).

Unter den Vertretern der Staphylococcen sind die beiden wichtigsten der Staphylococcus aureus und der Staphylococcus epidermidis, welche unter Umständen für den Patienten zu lebensbedrohlichen Infektionen führen können.

Der Staphylococcus aureus sowie der Staphylococcus epidermidis gehören beide zur Gruppe der nosokomialen Keime.

Besonders gefürchtet sind die Vertreter der gegenüber den gängigen Antibiotika in der klinischen Versorgung resistenten Stämme.

Beide Keime entwickeln sich von zunächst apathogenen Haut-/Schleimhautkeimen zu diesen gefährlichen Erregern, wobei der Staphylococcus aureus in der öffentlichen Wahrnehmung deutlich präsenter in Erscheinung tritt.

Dennoch ist der Staphylococcus epidermidis in der invasiven Medizin kein Unbekannter (26).

Seine Affinität zu Kunststoff ist nachgewiesen und damit birgt besonders der Einsatz von Kunststoff-Kathetern in verschiedenen Variationen eine Infektionsgefahr - Shunts, zentral-venöse Katheter (ZVK), Hickman, Sheldons, Demers-Katheter, Nephrostomie-Katheter, Blasenkateter, Ureterkatheter, ua., können zu Infektionen führen, die sich in ungünstigsten Fällen bis zur Bakteriämie/Sepsis ausbreiten.

Bakterien, wie der Staphylococcus epidermidis, besitzen an ihrer äußeren Oberfläche Strukturen, die sie u.a. dazu befähigen sich gerade an diesen Kunststoffoberflächen anzuheften.

Dieses Anhaften erfolgt u.a. über Strukturen wie Adhäsine und Lektine. Des Weiteren begünstigt eine unterschiedliche elektrische Ladung (+/-) das Anhaften.

Die Bakterienoberfläche ist negativ geladen und wird z.B. durch eine positiv geladene Biomaterialoberfläche elektrisch angezogen.

Zusätzlich greifen weitere Anhaftungs- /Kolonien-bildende Mechanismen:

Adhäsine verhalten sich wie Erkennungsmoleküle und interagieren mit Rezeptoren der Zielstruktur, Wirtszelle oder Biomaterialien. Dabei sind Adhäsine Proteine oder Glykoproteine und gehen mit Protein- oder Kohlenhydratstrukturen spezifische Bindungen ein.

Adhäsine, welche sich auf Kohlenhydratstrukturen spezialisiert haben, werden als Lektine bezeichnet (26).

Einmal am Kunststoff/Katheter haftend, verleiht dem *Staphylococcus* eine besondere Fähigkeit, die Biofilmbildung, sich den Angriffen des menschlichen Immunsystems zu entziehen.

Der Biofilm ist ein extrazelluläres Produkt des *Staphylococcus epidermidis* und ist eine Art Schleimschicht. Unter dieser schützenden Schicht findet nun die Vermehrung der Bakterienkolonie statt.

Durch diesen Schleimkokon, der eine Dicke bis zu 160 µm erreichen kann, wird das Erkennen einer Infektion durch das körpereigene Immunsystem verhindert und somit früh die Kaskade einer Immunantwort gehemmt.

Gleichzeitig schützt diese "Biofilmmauer" auch gegen das Greifen/Wirken von Antibiotika, so dass eine alleinige antibiotische Therapie wenig Erfolg verspricht.

Mit Entfernen des Katheters endet damit meist eine katheterassoziierte *Staphylococcus epidermidis* Infektion. Die Entfernung ist oft notwendig, da bei vorliegender Infektion stets die Gefahr einer Bakteriämie/Sepsis besteht. Sollte der Schleimkokon brüchig werden, kann die Bakterienkolonie dann in die Blutbahn und darüber ungehindert in den Körperkreislauf geschwemmt werden.

Intensivpatienten, vom Frühgeborenen bis zum alten Menschen, immunsupprimierte Patienten, Tumorkranken, deren Abwehrsystem aufgrund deren Konstitution sowie der Grunderkrankung geschwächt ist und/oder iatrogen unterdrückt wird, sind durch eine

katheterinduzierte Infektion durch *Staphylococcus epidermidis* besonders gefährdet (27).

Insbesondere Patienten mit Diabetes mellitus und HIV- Patienten sind prädisponiert, Infektionen mit *Staphylococcus epidermidis* zu erleiden.

Jegliche Art von Fremdkörperimplantation birgt ein Infektionsrisiko mit *Staphylococcus epidermidis*, als Beispiel wäre die Implantation von Herzklappen und Hüftendoprothesen zu nennen. Auch hier kann im Extremfall die Entnahme des Fremdmaterials notwendig sein, um eine Eskalation (Bakteriämie/Sepsis) zu vermeiden oder zu beenden.

Leider wird die Infektion meist erst sehr spät durch die Eskalation wahrgenommen.

In der folgenden Abbildung ist die Klassifizierung der verschiedenen Kokken-Arten noch einmal zusammengefasst:

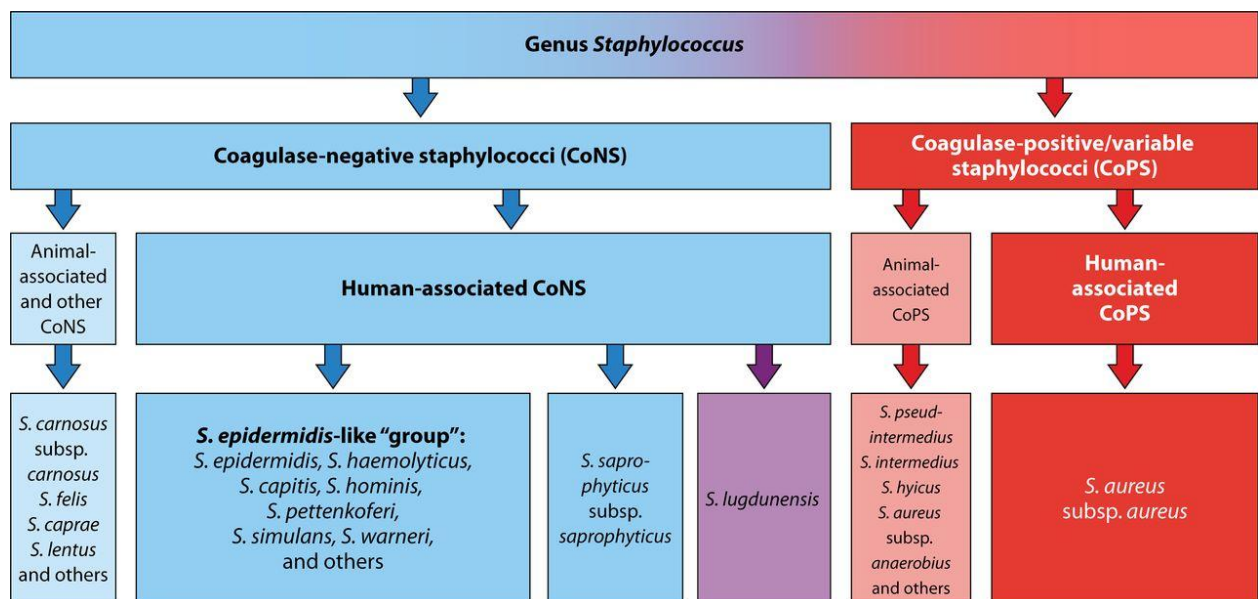


Abbildung 10: Klinisches und epidemiologisches Schema der verschiedenen Staphylokokken-Arten, kategorisiert nach Koagulaseaktivität und deren Einfluss auf die menschliche Gesundheit; Abbildung entnommen aus (20)

Die Farbgebung kodiert von blau nach rot den für die menschliche Gesundheit kritischen Einfluss nach derzeitigem Stand der Wissenschaft. So beurteilen die Autoren von (20) die Gruppe der *Staphylococcus epidermidis*-like Bakterien deutlich weniger kritisch als den Einfluss der Koagulase positiven Bakterien. Allerdings bedeutet die

blaue Farbe keinesfalls völlige Unbedenklichkeit, da die Einstufung nur relativ zueinander ist. Diese Einstufung besser zu bewerten ist eines der Ziele dieser Arbeit. Ausgangslage war die Vermutung, gestützt auf Berichte aus der ambulanten Praxis, dass selbst ein bislang als apathogen eingestufte Befund von *Staphylococcus epidermidis* mit Beschwerden assoziiert sein kann, ohne dass dies bislang wissenschaftlich untermauert ist. Um diese Fragestellung zu bearbeiten, müssen isolierte Befunde von *Staphylococcus epidermidis* mit dem subjektiven Schmerzempfinden Betroffener in Bezug gesetzt werden. Dies wurde im Folgenden retrospektiv anhand zahlreicher Patientenakten durchgeführt.

3 Methoden und Datenlage

3.1. Studiendesign

Als Datenmaterial standen Patientenakten aus ambulanten Konsultationen in einer niedergelassenen Praxis der Jahre 2013-2015 zur Verfügung. Dieses Material ist vor allem deshalb interessant, weil diese Praxis eine eigene Sprechstunde für Patientinnen mit infektiologischen Beschwerden führt, aber auch das allgemeine Patientinnengut einer ambulant tätigen gynäkologischen Praxis aufweist.

Das zur Verfügung stehende Datenmaterial wurde mit der Fragestellung durchsucht:

Gibt es Patientinnen mit einem alleinigen positiven Befund mit *Staphylococcus epidermidis* im vaginalen Abstrich, welche auch unter folgenden Symptomen leiden: Jucken, Brennen, Ausfluss, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Kratzen, Geruch oder Schmerzen?

3.2. Probengewinnung

Die Gewinnung der vaginalen Abstriche erfolgte im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung unter SpekulumEinstellung.

Hierbei wurde insbesondere darauf geachtet, dass zur Untersuchung weder ein

Gleitmittel benutzt wurde (6), noch Desinfektionsmittelrückstände an den verwendeten Spekula vorhanden waren (10).

Die unverfälschte und aussagekräftige Analyse des Mikrobiologen basiert auf einer sterilen, routinierten und mit geeigneten Materialien durchgeführten Probengewinnung. Im Labor wird das zu untersuchende Material entsprechend auf die häufigsten möglichen Verursacher getestet.

3.4. Patientengut

Ausgangslage für diese Doktorarbeit waren ca. 2000 Patientenakten mit dokumentierten Konsultationen des Zeitraums Februar 2013 bis Februar 2015. Diese Akten wurden anhand der genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Als Einschlusskriterien waren gegeben: Alleiniger Nachweis des *Staphylococcus epidermidis* im Vaginalabstrich. Mit diesem Kriterium sollten die Patientinnen herausgefiltert werden, deren alleinige Ursache für mögliche Beschwerden auf eine vaginale Infektion mit *Staphylococcus epidermidis* zurückzuführen ist.

Ausschlusskriterien waren ein Nachweis von weiteren Bakterien/Viren/Pilze im Urin. Auch wenn Urin und Vaginalabstrich beide alleinig den *Staphylococcus epidermidis* aufwiesen, wurden diese Fälle von der Studie ausgeschlossen, da hier die Ursache der Beschwerden nicht eindeutig zugeordnet werden kann.

Sobald ein Vaginalabstrich einen weiteren Befund mit Pilzen, Viren und/oder anderen Bakterien zeigte, wurde dieser Fall ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen.

Auch sehr spezielle Erkrankungen, welche mit Juckreiz assoziiert sein können, wie zum Beispiel Lichen sclerosus, Lichen ruber planus oder Lichen ruber mucosae wurden der Auswertung nicht zugeführt.

Nach dieser Selektion von ca. 2000 Patientenakten konnten 192 Fälle (n=192) mit isolierter Besiedelung mit *Staphylococcus epidermidis* herausgefiltert werden.

Die Daten dieser Fälle wurden nun einer eingehenden Auswertung zugeführt.

3.5. Auswertung

Die eingeschlossenen Patientinnen waren im Mittel 42,6 Jahre alt, wobei die jüngste 13 und die älteste Patientin 86 Jahre alt waren.

Zunächst wurde eine einfache Analyse bezüglich berichteter Symptome durchgeführt. Die unterschiedlichen berichteten Beschwerden wie: Jucken, Brennen, Ausfluss, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Kratzen, Geruch oder diffuse Schmerzangaben wurden zunächst in der Sammelkategorie "Symptome" zusammengefasst. Mehrfachnennungen bei den genannten Beschwerden wurden dabei ebenfalls zur Kategorie "Symptome" zusammengeführt.

Demnach wurden über alle Alterskohorten hinweg 107 Fälle mit Symptomen dokumentiert; das entspricht 58% wohingegen 42% der untersuchten Fälle, bei denen *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen wurde, nicht über Symptome klagten.

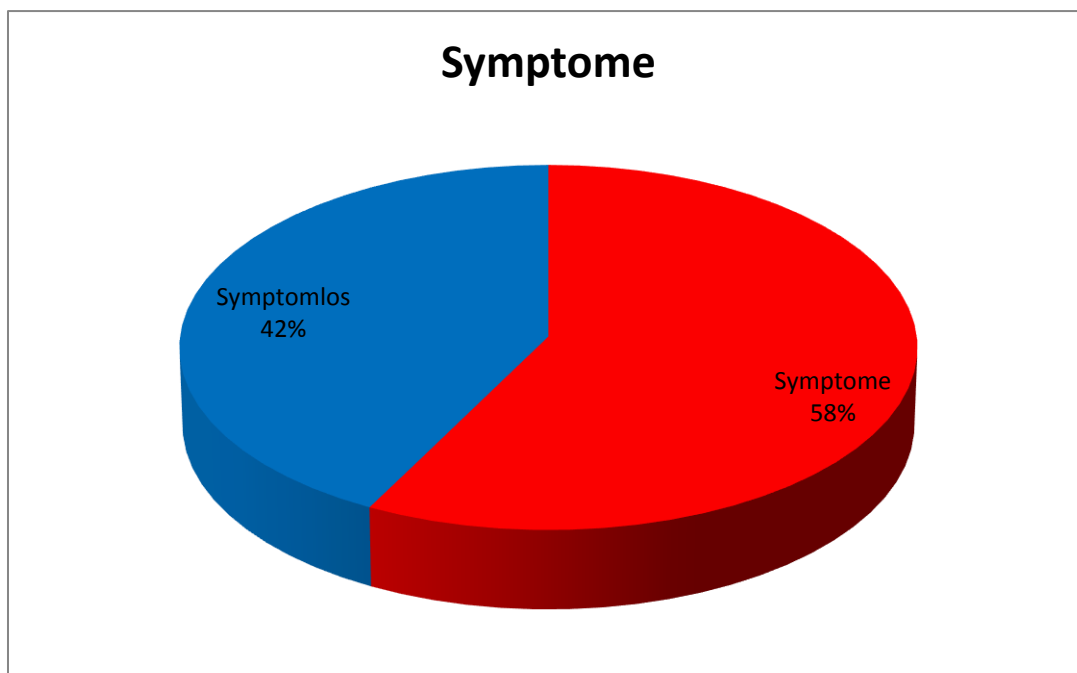


Abbildung 11: Verteilung der Symptome

Dabei zeigt sich ein vom Lebensalter abhängiges Bild:

In der Alterskohorte von 20-29 Jahren klagten 72% und damit 26 von 36 der Fälle mit nachgewiesenem *Staphylococcus epidermidis* über Beschwerden.

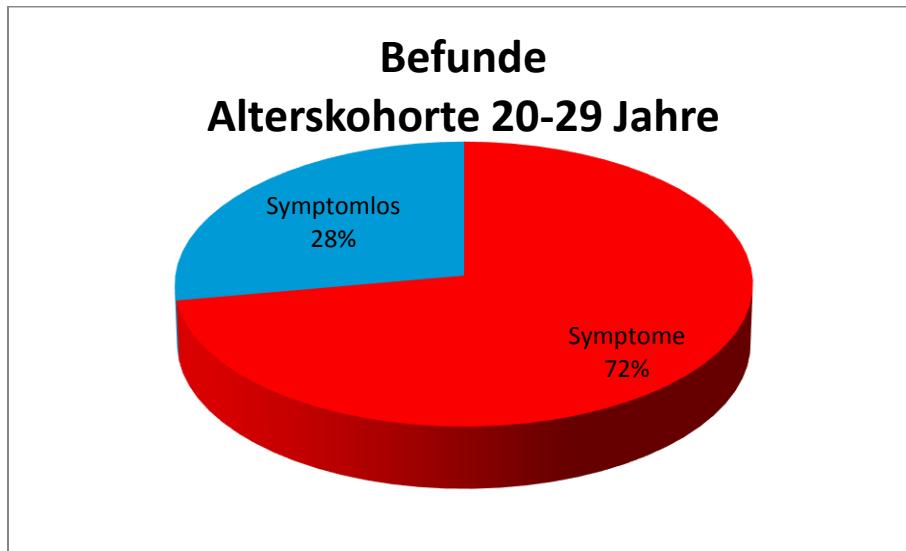


Abbildung 12: Verteilung der Symptome der Alterskohorte 20-29 Jahre

In der Alterskohorte 30-39 Jahre reduziert sich der Anteil der Fälle mit berichteten Symptomen.

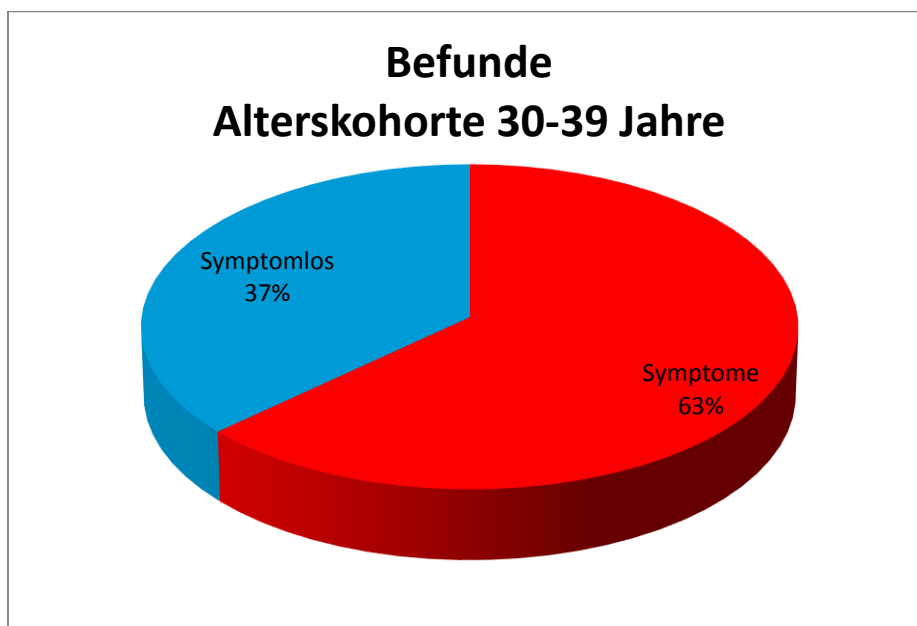


Abbildung 13: Verteilung der Symptome in der Alterskohorte 30-39 Jahre

Hier ergibt sich ein Anteil von 63% (36 von 57 Fällen) mit Symptomen während der Anteil ohne Symptome bei 37% (10 von 57 Fällen) liegt. In der nächsten Alterskohorte der 40-49 Jährigen setzt sich der Trend der Abschwächung fort.

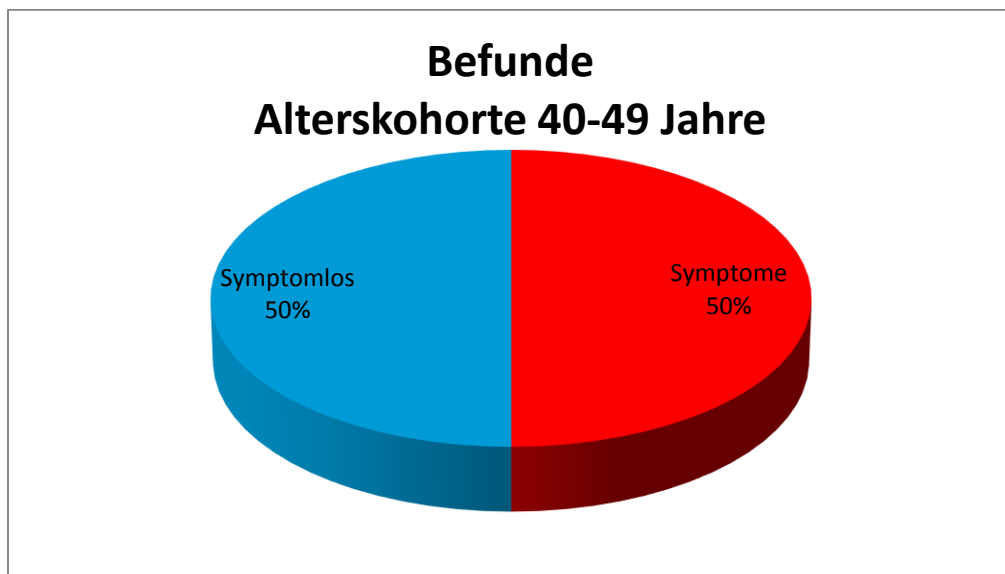


Abbildung 14: Verteilung der Symptome in der Alterskohorte 40-49 Jahre

Die Auswertung ergibt hier eine ausgeglichene Verteilung von 50/50 (Abb.14). 19 Fälle sind sowohl auf der Seite mit Symptomen wie auch auf der Seite ohne Symptome zu berichten.

In der Gruppe der 50-59-jährigen Patientinnen geben 55% (16 von 29) der Patientinnen vaginale Beschwerden an.

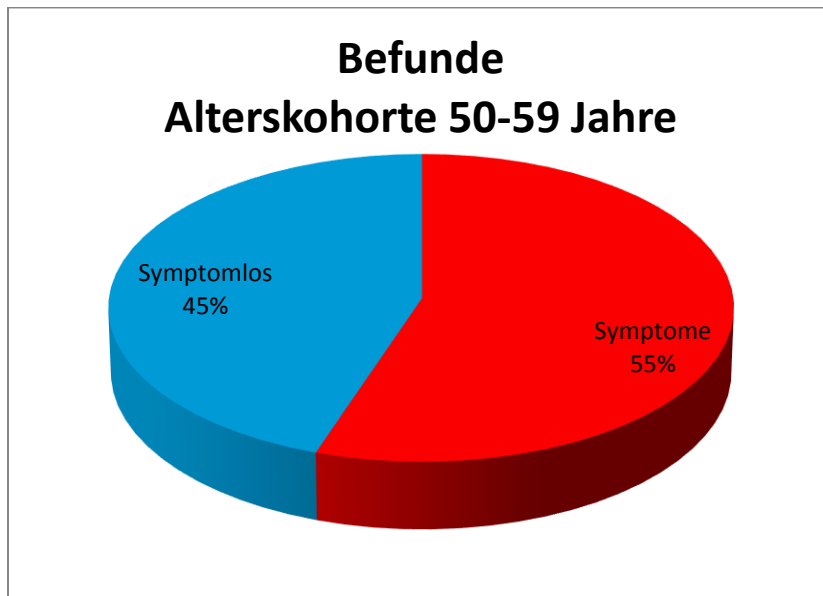


Abbildung 15: Verteilung der Symptome in der Alterskohorte 50-59 Jahre

Bei den 60 bis 69-jährigen Patientinnen ändert sich die Verteilung nochmals zu Gunsten der Anzahl der Fälle ohne Symptome.

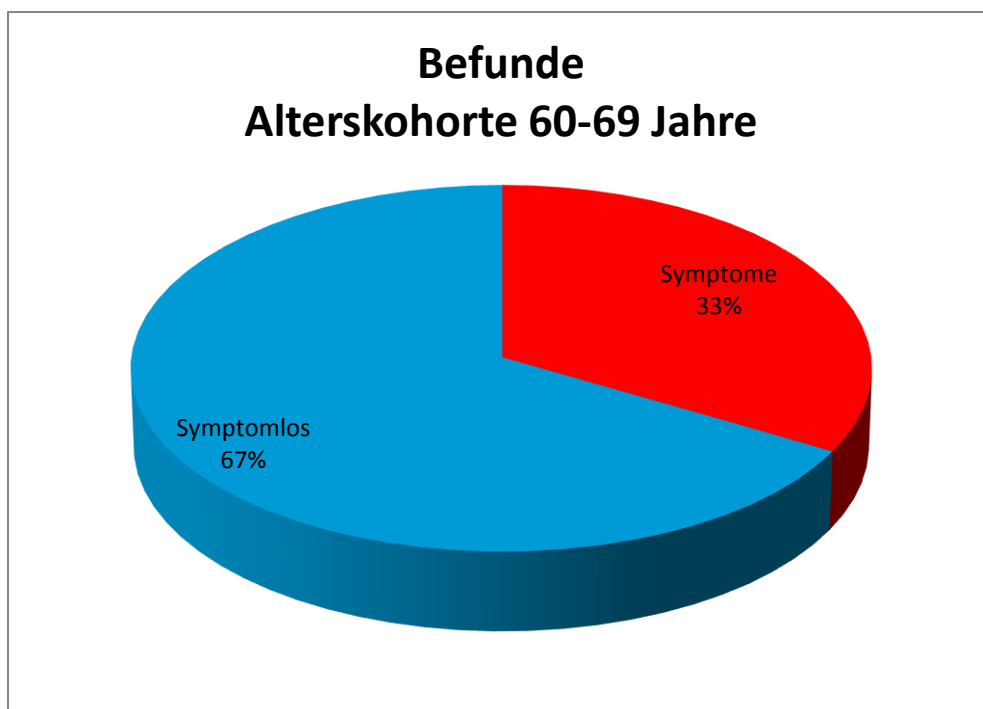


Abbildung 16: Verteilung der Symptome in der Altersklasse 60-69 Jahre

67% (14 von 21 Fälle) gaben nun bei einem positiven Vaginalabstrich keine Symptome an. Ihnen gegenüber stehen 33% (7 von 21 Fällen) mit Symptomen (Abb. 16).

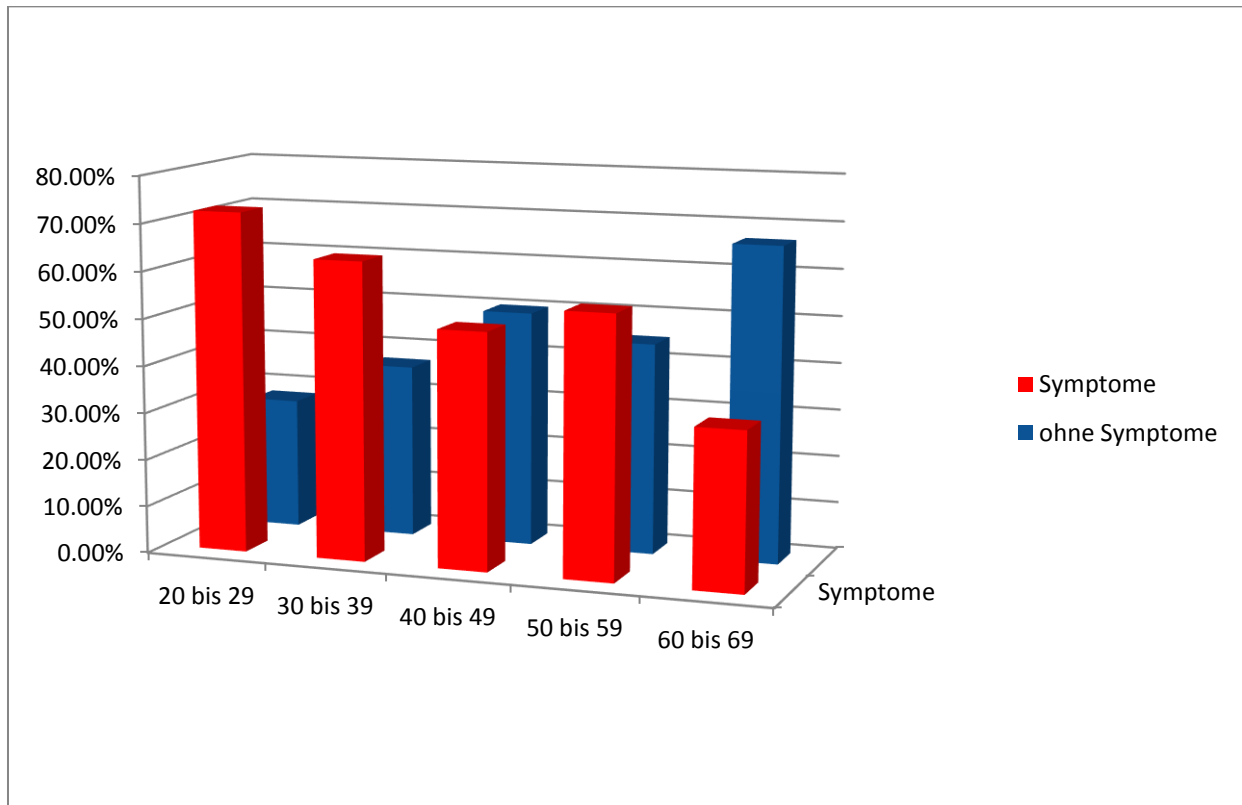


Abbildung 17: Trendanalyse berichteter Symptome bei Nachweis von Staphylococcus epidermidis

Die Alterskohorte der 10-19 Jährigen (lediglich 4 Fälle) sowie der über 70 Jährigen (7 Fälle) werden auf Grund der geringen Fallzahlen nicht diskutiert, gehen aber in die Gesamtzahl der berichteten Fälle mit ein.

Anschaulich zeigt Abbildung 17, dass die Anzahl der Fälle mit berichteten Symptomen mit dem Alter tendenziell abnimmt und im Gegensatz die Fälle ohne Symptome mit dem Alter zunehmen.

Die Ergebnisse sind noch einmal in der Tabelle 2 im Detail und Gesamt dargestellt.

Alter	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-90	Gesamt	Beschränkte Gesamtheit (Alter 20-69)
Anzahl	4	36	57	38	29	21	7	192	181
Fälle									
davon mit Symptomen	3	26	36	19	16	7	4	111	104
ohne Symptome	1	10	21	19	13	14	3	81	77
Anteil (%) mit Symptomen	75	72,22	63,13	50,00	55,17	33,33	57,14	57,81	57,54
Anteil (%) ohne Symptome	25	27,78	36,84	50	44,83	66,67	42,18	42,18	42,25

Tabelle 2: Darstellung der Gesamtergebnisse

4. Ergebnisse

Die Graphiken zeigen das Ergebnis einer Auswertung mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel von 192 Fällen (n=192) mit positiven Vaginalabstrich mit *Staphylococcus epidermidis*.

Diese Fälle sind die Essenz einer retrospektiven 2-Jahres-Übersicht einer ambulant tätigen gynäkologischen Praxis, die sich u.a. Fluorpatientinnen widmet.

Die Gegebenheit einer Fluorsprechstunde bietet damit die Voraussetzung für ein umfangreiches Datenmaterial - Abstrichergebnisse -, das sich in vielerlei Hinsicht untersuchen lässt.

Bei der Menge an Fällen kristallisieren sich auch Minderheitserscheinungen heraus, welche in einer Praxis ohne Spezialisierung zahlenmäßig nicht oder nur geringfügig in Erscheinung treten würden und damit leicht übersehen werden können.

Ob sich nun die klinische Beobachtung mit der Auswertung deckt, zeigt die Abbildung 11 aus Kapitel 3.5.

Hier wurden alle 192 Fälle (n=192) einer Übersichtsdarstellung zugeführt.

Heraus kam, dass 107 Fälle (58%) bei einem positiven Befund von *Staphylococcus epidermidis* Symptome zeigten, im Gegensatz zu 85 Fällen bei positivem Befund (42%), die ohne Symptome waren.

Dieses Ergebnis ist relevant und motiviert zu einer differenzierteren Betrachtung. Nun stellte sich die Frage, ob sich dieses Übersichtsergebnis auf alle Altersschichten übertragen lässt.

Hierzu wurden die Fälle (n=192) in 7 Alterskohorten unterteilt:

- 1: 10 - 19 Jährige
- 2: 20 - 29 Jährige
- 3: 30 - 39 Jährige
- 4: 40 - 49 Jährige
- 5: 50 - 59 Jährige
- 6: 60 - 69 Jährige
- 7: 70 - 90 Jährige

Die Einteilung erfolgte in 10 - Jahresschritten, mit Ausnahme der über 70-Jährigen , die aufgrund der niedrigen Fallzahlen zu einer Alterskohorte bis 90 Jahre zusammengefasst wurden, um vorhandene Veränderungen zu erkennen. Die Daten der Alterskohorten 2-6 wurden einer Regressions- und Korrelationsanalyse unterzogen. Die Fragestellung lautete hier: Ist die beobachtete altersabhängige Korrelation aus Beschwerden und Befund von *Staphylococcus epidermidis* statistisch signifikant?

Dazu wurde vereinfachend angenommen, dass sich zwischen Alter und berichteten Symptomen ein linearer Zusammenhang ergibt.

Die folgende Darstellung zeigt im Balkendiagramm nochmals den Prozentsatz der Fälle mit berichteten Symptomen sowie die numerisch ermittelten Regressionsgerade:

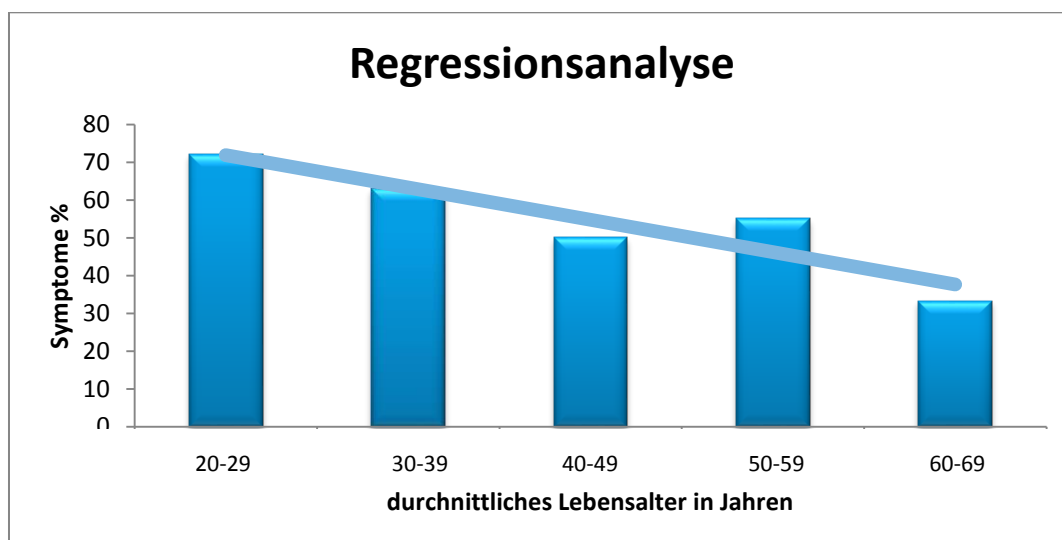


Abbildung 18: Verteilung und Regressionsgerade der berichteten Symptome über Lebensalter

Die Korrelationsanalyse ergibt bei einem R^2 - Wert von 0,86 einen p-Wert, der mit 0,024 deutlich unter 0,05 liegt. Damit kann die Korrelation zwischen Lebensalter und Beschwerden näherungsweise als linear und statistisch signifikant bezeichnet werden.

5. Diskussion

5.1. Ergebnisse und deren Bedeutung

Derzeit liegen nur wenige wissenschaftliche Arbeiten zum Stellenwert des *Staphylococcus epidermidis* in der ambulanten gynäkologischen Versorgung vor.

So werden mit dieser retrospektiven Studie erste quantitative Ergebnisse vorgelegt. Es zeigt sich generell ein hoher Anteil von 192 (9,6%) Fällen aus insgesamt 2000 Fällen mit alleinigem Nachweis von *Staphylococcus epidermidis*. Zusätzlich zeigt die Korrelation von berichteten Symptomen und alleinigem Nachweis im Vaginalabstrich von *Staphylococcus epidermidis* eine statistisch signifikante Abhängigkeit vom Lebensalter.

In benachbarten Disziplinen, wie z.B. der Augenheilkunde liegen ebenfalls erste Beobachtungen aus dem operativen Bereich vor. So wird in der Arbeit von Höpfner (26) auf die Pathogenität im klinischen Bereich eingegangen. So wird berichtet, dass selbst Wochen nach einem operativen Eingriff eine Endophthalmitis auftreten kann.

In operativen, intensivmedizinischen und onkologischen Disziplinen ist der *Staphylococcus epidermidis* klinisch problematisch, da bestimmte Stämme des *Staphylococcus epidermidis* bereits eine Vielzahl von Resistenzen und ein deutlich abgeschwächtes Wirkspektrum von Antibiotika aufweisen. In (28) und (29) wird belegt, dass 50-70% der katheterassoziierten Infektionen durch *Staphylococcus epidermidis* induziert sind.

Insbesondere katheterassoziierte Infektionen mit *Staphylococcus epidermidis* können wegen der Ausprägung eines Biofilms nur durch Entfernen des kontaminierten Fremdkörpers mit anschließender Antibiotikatherapie beherrscht werden. Allerdings wird in der Literatur, oft, z.B. in (30) auf das klinische Umfeld mit seinen besonderen Gegebenheiten als „ökologische Nische“ abgehoben, für welche der *Staphylococcus epidermidis* im Laufe der Zeit besondere Überlebens- und Ausbreitungsstrategien entwickelt habe. Eine interessante Betrachtung, die Mobiltelefone als mechanischen Übertragungsweg innerhalb des klinischen Umfelds aber auch zwischen klinischem und nicht-klinischem Umfeld näher untersucht, findet sich in (31). Hier zeigt sich, dass die Kunststoffoberflächen der Geräte positive Wachstumsbedingungen für Koagulase-negative Bakterien auch unter Alltagsbedingungen bieten. Im nicht-klinischen Umfeld

wird der *Staphylococcus epidermidis* als nicht oder nur gering-pathogen eingestuft (20), davon abweichende Aussagen ließen sich in der Literatur nicht finden.

Generell kann eine Kontamination bei einem vaginalen Abstrich auch bei dieser Arbeit nicht ganz ausgeschlossen werden.

Allerdings arbeitet das geschulte Personal dieser ambulant tätigen gynäkologischen Praxis durch die Spezialisierung auf Fluorpatientinnen routiniert und sorgfältig, so dass eine Kontamination auf dem Transportweg eine untergeordnete/geringfügige Rolle spielen sollte. Des Weiteren muss auch hinterfragt werden, ob bei einer Kontamination wirklich nur der *Staphylococcus epidermidis* nachzuweisen wäre und nicht andere gängige Bakterien begleitend (z.B. *E.coli*) nachgewiesen werden.

Ein Grund der hohen Anzahl von Fällen mit Symptomen in der jüngeren Alterskohorte kann in der sexuellen Aktivität dieser Gruppe gesehen werden. Des Weiteren kann hier verglichen mit den anderen Altersgruppen ein häufigerer Wechsel der Sexualpartner angenommen werden. Eine absolute altersabhängige Stratifizierung der Anzahl der Sexualkontakte bzw. wechselnden Sexualpartner lässt sich nicht finden. Dennoch vermag ein Vergleich mit dokumentierten Infektionsraten sexuell übertragbarer Infektionen z.B. Chlamydien diese These stützen (32). So zeigt sich in (33) eine deutliche Altersabhängigkeit der Infektionsraten in den USA mit Chlamydien:

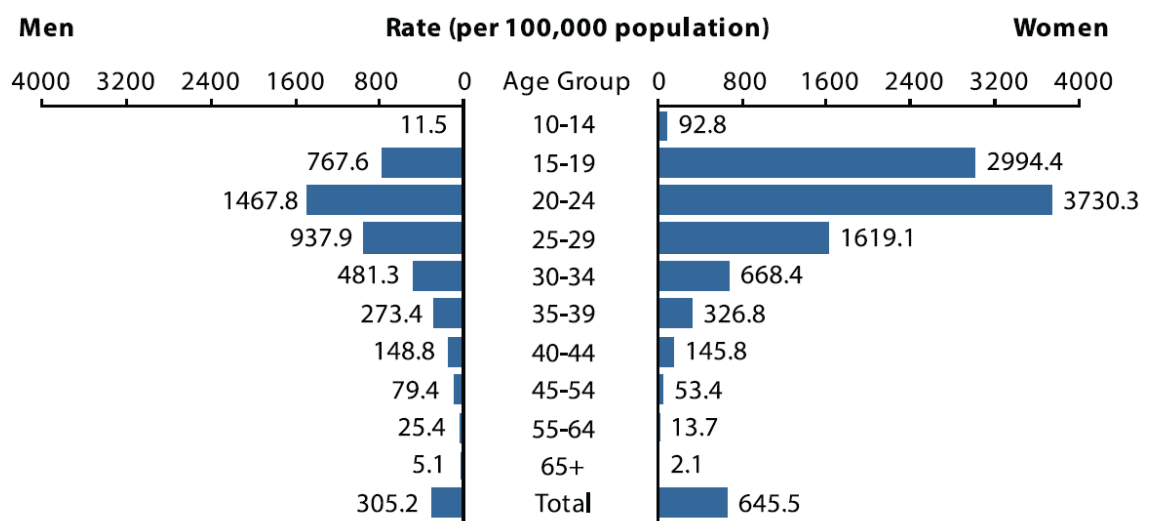


Abbildung 19:Chlamydien — Anzahl berichteter Fälle nach Alter und Geschlecht, USA 2015, Quelle (33)

Ähnliche Verteilungen finden sich in (33) auch für andere sexuell übertragene Krankheiten wie Syphilis oder Gonorrhoe. Mit diesem Vergleich soll einerseits die Suszeptibilität jüngerer Altersgruppen gegenüber Infektionen als auch die situationsbedingte Möglichkeit zur Schmerzempfindung beim Geschlechtsverkehr überhaupt dargestellt werden.

Mit zunehmendem Alter zeigt für sich die vorgelegte Arbeit nun eine deutliche Verschiebung zu Gunsten der Gruppe der Patientinnen ohne Symptome. In den Altersgruppen der über 60-Jährigen nimmt mit großer Wahrscheinlichkeit das Klimakterium, das heißt die sich langsam ausschleichende Hormonproduktion der Ovarien, Einfluss auf die Verteilung. Grundlage dieser Annahme ist, dass Bakterien und Pilze auf ein nährstoffreiches Milieu angewiesen sind. Durch die schleichend fortschreitende Atrophie der Tunica mucosa, ausgelöst durch Ausbleiben der Stimulation des Östrogens im Klimakterium/Menopause ist es für diese Alterskohorte eher unwahrscheinlich an einer bakteriellen Vulvovaginitis oder Pilzinfektion (*Candida albicans* i.B.) zu erkranken (34).

Dennoch können auch andere Einflüsse zu den berichteten Symptomen geführt haben. So können die hier berichteten Ergebnisse durchaus mit den Konzepten des Pelipathiesyndroms (35) oder der Vulvodynie assoziiert (36; 37) werden. Beide Begriffe sind Bezeichnungen für Schmerzsyndrome, die in der gynäkologischen Praxis weithin bekannt und oft Grund für die Konsultation eines Frauenarztes sind. So wird in (38) berichtet, dass in den USA 9,2 % aller Patientinnen der Altersgruppe zwischen 18 und 55 Jahren wegen unklarer Unterleibsschmerzen (Pelipathiesyndrom) einen Frauenarzt konsultieren. Für das dieser Arbeit eher zugrunde liegende Schmerzsyndroms der Vulvodynie liegen jedoch keine gesicherten Zahlenangaben vor, diese dürften jedoch ähnlich hoch oder bereits teilweise in den Daten von (38) enthalten sein.

Da in vielen Fällen der Leidensdruck der Patientinnen hoch bis sehr hoch ist, steht in Fällen unklarer Genese als letztes Mittel die Therapieempfehlung der Verabreichung von Antidepressiva (39; 40) oder die Gabe von Muskelrelaxantien oder Antikonvulsiva (41) im Raum. Ob diese Therapien unter Einschluss der zu erwartenden Nebenwirkungen in diesen Fällen zielführend sind, muss im Einzelfall abgewogen werden. Alternativ dazu werden biopsychosoziale Ansätze zur Ätiopathogenese sowie

psychoanalytische und -somatische Modelle und Behandlungsansätze zur Therapie der Vulvodynie entwickelt und angewendet (42).

Die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Besiedelung mit *Staphylococcus epidermidis* ursächlich für zunächst unklare Beschwerden sein kann, mag einen Ausweg zur sonst indizierten Verabreichung von Antidepressiva aufzeigen.

Daraus erste verallgemeinerte Therapieempfehlungen oder gar die Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie abzuleiten wäre verfrüht. Insbesondere würde eine Bekämpfung des *Staphylococcus* einer antibiotischen Therapie bedürfen. Allerdings unterliegt der Einsatz von Antibiotika einer strengen Indikation und Abwägung. Ist der Leidensdruck allerdings sehr hoch, kann nach weiterer Differentialdiagnose und Ausschluss anderer Faktoren im Einzelfall ein Antibiotikum nach Erstellung eines Antibiotogramms gegeben werden.

Umgekehrt sollte allerdings bei Nachweis von mehr als 10^4 Keimen / cm^3 von *Staphylococcus epidermidis* die Suche nach weiteren Pathogenitätsfaktoren fortgesetzt werden.

Unter Umständen kann der Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* auf eine beginnende Verschiebung des Gleichgewichts im Vaginalmilieu hindeuten. Unter Abklärung der Gesamtumstände kann dann auch eine andere Therapieempfehlung stehen.

In der Literatur finden sich Hinweise auf allergische Reaktionen von Stoffwechselprodukten der Staphylokokken (43). Diese Hinweise konnten allerdings noch nicht gezielt für Stoffwechselprodukte von *Staphylococcus epidermidis* bestätigt werden. Lediglich für *Staphylococcus aureus* werden solche Reaktionen berichtet. Ob der fehlende Nachweis von allergischen Reaktionen auf Stoffwechselprodukte von *Staphylococcus epidermidis* einer schwachen Datenlage oder auf tatsächlichem Ausbleiben allergischer Reaktionen beruht, kann hier nicht abschließend geklärt werden.

Eine andere Hypothese beschäftigt sich mit einer veränderten immunologischen Antwort auf das Vorhandensein von Staphylokokken. Hierbei könnte der Nachweis diverser Interleukine in der Immunreaktion von Interesse sein (44) (45).

5.2. Ausblick

Der alleinige Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* stellt nach bisherigem Stand der Wissenschaft und auch nach dieser Arbeit noch keine generelle Empfehlung einer antibiotischen Therapie dar.

Vielmehr sollte mit weiterführenden Arbeiten geprüft werden, worin sich die Patientengruppen mit und ohne Symptome unterscheiden.

Das Vorhandensein einer lokalen Immunantwort kann ein konkreter Indikator für die Pathogenität sein.

Humorale Antworten auf Infektionen werden mit dem entsprechenden Nachweis z.B. von Interleukinen bestätigt. Sollte dies der Fall sein, wäre eine Besiedlung von *Staphylococcus epidermidis* als potentiell pathogen zu klassifizieren.

Retrospektiv ist mit den vorhandenen Daten eine solche Analyse leider nicht mehr zu erstellen.

Dies sollte in einer prospektiv angelegten Studie, bei der zeitgleich und parallel die entsprechenden Analysen durchgeführt werden, geschehen. Hierfür ist der Zugang zu Patientinnen in einer ambulanten gynäkologischen Praxis mit entsprechendem Anschluss an ein mikrobiologisches Labor nicht nur ausreichend sondern sinnvoll.

6. Literaturverzeichnis

1. **Buchberger, A.** *Infektionen an Vulva, Vagina und Zervix*. München : Dissertation LMU, 2009.
2. **Dogen A., Durukan H., Güzel A.B., Oksuz Z., Kaplan E., Serin M.S., et al.** Genotyping of Vaginal *Candida glabrata* Isolates Using Microsatellite Marker Analysis and DNA Sequencing to Identify Mutations Associated with Antifungal Resistance. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2013, Bd. 47, S. 109-121.
3. **Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, E Schulte, Spaniel-Borowski K, Eolff W, Wurzinger LJ, Zilch JG.** *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart : Thieme, 2007.
4. **Reid, G.** Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 73(Suppl.), S. 437-443.
5. **Petersen, EE.** *Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Edition. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2011.
6. **Mendling, W.** *Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis*. 2. Auflage. Heidelberg : Springer, 2006.
7. **Hillier S, Krohn M, Nugent R, Gibbs, R.** Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. [Hrsg.] American Gynecological Society. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 166, 1992, Bd. 3, S. 938-944.
8. **Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM.** Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J. Clin. Microbiol.* 1989, Bd. 27, 2, S. 251-256.

9. **Anonymous.** [Online] [Zitat vom: 9. 4 2016.]

<https://betterknowamicrobe.tumblr.com/post/75296776312/monstarnz-gram-stain-normal-vaginal-flora>.

10. **Weissenbacher, E.R.** *Fluorpraktikum: Für Gynäkologen, Dermatologen, Urologen und Allgemeinmediziner.* München : Mediafact Publ., 2001.

11. **Holst E, Svensson L, Skarin A, Weststrom L, Mardh PA.** Vaginal volonization with Gardnerella vaginalis and anaerobic curved rods. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. Supplementum.* 1984, Bd. 86 , S. 147-152.

12. **Wathne B, Hovelius B, Marhdh PA.** Bacterial vaginosis: microbiological and clinical findings. *European Journal of Clinical Microbiology.* 1987, Bd. 6, 5.

13. **Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK.** Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983, Bd. 74(1), S. 14-22.

14. **Fredricks DN, Fiedler TL, Mazzazo JM.** Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis. *Engl J Med.* 2005, Bd. 353, S. 1899-1911.

15. **Carey, J. Chris, Yaffe, Sumner J und C, Catz, C.** The Vaginal Infections and Prematurity Study: An Overview. *Clinical Obstetiriecs and Gynecology.* 1993, Bd. 36(4), S. 809-820.

16. **Larsson PG, Forsum U.** Bacterial Vaginosis- a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *APMIS.* 2005, 113, S. 305-316.

17. **Potter, J.** Should sexual partners of women with bacterial vaginosis receive treatment. *Brit. J. Gen. Pract.* 1999, 49, S. 913-918.

18. **Witt, A.** [Online] lachmair gmbh. [Zitat vom: 13. 1 2016.]

<http://images.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.gesundheitderfrau.at%2Fassets%2Fimages%2Fmikroskop%2Fpic4.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.gesundheitderfrau.at%2Fgyninfekt%2Funterdemmikroskop.html&h=350&w=450&tbnid=B2sRwl276npwaM%3A&docid=Z0ZQOTEwQE>.

19. **Hoyme, LB.** Management und sozialpolitische Aspekte sexuell übertragener Infektionen. *Frauenheilkunde up2date*. 2008, 2, S. 177-203.

20. **Becker K, Heilmann C, Peters G.** Coagulase-Negative Staphylococci. [Hrsg.] Am. Soc. Microbiol. *Clinical microbiology reviews*. 27, 2014, Bd. 4, S. 871-925.

21. **Euzéby, J.** List of new names and new combinations previously effectively, but not validly, published – Validation List no. 132. . *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2010, Bd. 60 (3), S. 469-472.

22. **Gram HCJ, Friedländer C.** Über die isolierte Färbung der Schizomyceten im Schnitt- und Trockenpräparaten, *Fortschritte der Medizin*. Berlin : Theodor Fischer's medizinischer Buchhandlung, 1884. S. 185-189. Bd. 2.

23. **Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL.** Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *Journal of clinical microbiology*. 1991, Bd. 29.

24. **Spiegel, CA.** Bacterial vaginosis: changing in laboratory practice. *Clinical microbiology newsletter*. 1999, Bd. 21, S. 33-37.

25. **Robert Koch Institut.** RKI Ratgeber für Ärzte: Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA. [Online] Aperto AG, 19. 2 2016. [Zitat vom: 9. 4 2016.]
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html#doc2373986.

26. **Höpfner, A.** Virulenz und Resistenzspektrum von *Staphylococcus epidermidis* im experimentellen Modell der Endophthalmitis. München : Dissertation im Eigenverlag, 2002.

27. **F.H., Kayser, et al.** *Medizinische Mikrobiologie*. s.l. : Thieme, 2010.

28. **Huebner, J. Goldmann, D.A. ,.** Coagulase-Negative Staphylococci: Role as Pathogens. *Annu. Rev. Med.* 1999, Bd. 50, S. 223–36.

29. **Archer, G.L.** Staphylococcus epidermidis and other coagulase negative staphylococci. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 1995, Bd. 4, S. 1777–84.
30. **Ziebuhr, W, et al.** Nosocomial infections by Staphylococcus epidermidis: how a commensal bacterium turns into a pathogen. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2006, Bd. 28S, S. 14-20.
31. **Usha, A, et al.** Cellphones A Modern Stayhouse For Bacterial Pathogens. *JK Science Journal of Medical Education and Research*. 11(3), 2009, S. 127-129.
32. **Dillner J1, Kallings I, Brihmer C, Sikström B, Koskela P, Lehtinen M, Schiller JT, Sapp M, Mårdh PA.** Seropositives to Human Papillomavirus Types 16, 18, or 33 Capsids and to Chlamydia trichomatis are Markers of Sexual Behavior. *Journal of Infectious Diseases*. 1996, Bd. 173(6), S. 1394-98.
33. **WHO.** *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015*. s.l. : WHO, 2015. S. 12.
34. **Petersen, EE.** Die Vaginalflora im Senium. *Gynäkologie + Geburtshilfe*. September 2015, Bde. 20, Supplement 7, S. 14-16.
35. **Richter, D.** *Pszchosomatische Medizin und Geburtshilfe*. [Hrsg.] B Fervers-Schorre, P. Petersen und J. Schwerdfeger. Berlin, Heidelberg : Springer, 1993. ISBN 978-3-540-56249-8.
36. **Janssen, P.L., Jorascky, P. und Tress, W.** Leitfaden Psychosomatische Medizin und Psychotherapie: Orientiert an den Weiterbildungsrichtlinien der Bundesärztekammer. *Dtsch Arztebl International*. 2006, Bd. 103, 43, S. A-2862.
37. **Hengge, , U.R. und Runnebaum, I.B.** Vulvodynie. *Der Hautarzt*. June 2005, Bd. 56, S. 556.
38. **Gralow, I. und Husstedt, I.W.** *Schmerztherapie Interdisziplinär: Pathophysiologie-Diagnostik-Therapie*. Stuttgart, New York : Schattauer, 2002. ISBN-10: 3794521188.
39. **Sterry, W, Burgdorf, W. und Paus, R.** *Checkliste Dermatologie*. Stuttgart, New-York : Georg Thieme, 2010. ISBN: 9783131526267.

40. **Bodden-Henrich, R.** Schmerzsyndrome in der Gynäkologie. *Frauenarzt*. 7, 2007, Bd. 48, S. 658-663.
41. **Ben-David B, Friedman M.** Gabapentin Therapy for Vulvodynia. *Anesth. Analg.* 1999, Bd. 6, S. 1459-60.
42. **Härtl, K., et al.** Vulvodynie und Pruritus vulvae - Verhaltenstheapeutische Ansätze. *Der Gynäkologe*. 2011, Bd. 44, 4, S. 315-322.
43. **Röckl, H.** Untersuchungen zur Klinik und Pathogenese des mikrobiellen Ekzems. *Der Hautarzt*. 6, Dez 1955, Bd. 12, S. 532-537.
44. **Cronjäger, Mathias.** *Bedeutung der Zytokine Interleukin-1 α , Interleukin-1 β , Interleukin-2, Interleukin-3 und Tumor-Nekrose-Faktor- α im Vaginalsekret bei Frauen mit Bakterieller Vaginose.* München : Dissertation LMU München, 2013.
45. **Kellerer, S.** *Untersuchung zur lokalen Interleukinkonzentration bei Patientinnen mit Bakterieller Dysbiose.* München : Dissertation, LMU München, 2012.
-

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss des Östrogens auf die Ausreifung des Vaginalepithels (3)	6
Abbildung 2: normale Vaginalflora, Quelle (9):	9
Abbildung 3: Reinheitsgrad I (normale Scheidenbesiedelung) Quelle (18):	12
Abbildung 4: Reinheitsgrad II (beginnendes bakterielles Ungleichgewicht)Quelle (18) .	13
Abbildung 5: Reinheitsgrad III (Bakterielle Vaginose) Quelle (18)	13
Abbildung 6: Reinheitsgrad 0 (Laktobazillenmangel) Quelle (18)	14
Abbildung 7: Scheidenpilz Quelle (18).....	18
Abbildung 8: gram-positive Kokken, (25)	20
Abbildung 9: gram-negative Kokken (25).....	21
Abbildung 10: Klinisches und epidemiologisches Schema der verschiedenen Staphylokokken-Arten, kategorisiert nach Koagulaseaktivität und deren Einfluss auf die menschliche Gesundheit; Abbildung entnommen aus (20).....	24
Abbildung 11: Verteilung der Symptome	27
Abbildung 12: Verteilung der Symptome der Alterskohorte 20-29 Jahre	28
Abbildung 13: Verteilung der Symptome in der Alterskohorte 30-39 Jahre	28
Abbildung 14: Verteilung der Symptome in der Alterskohorte 40-49 Jahre	29
Abbildung 15: Verteilung der Symptome in der Alterskohorte 50-59 Jahre	30
Abbildung 16: Verteilung der Symptome in der Altersklasse 60-69 Jahre	30
Abbildung 17: Trendanalyse berichteter Symptome bei Nachweis von Staphylococcus epidermidis	31
Abbildung 18: Verteilung und Regressionsgerade der berichteten Symptome über Lebensalter.....	34
Abbildung 19:Chlamydien — Anzahl berichteter Fälle nach Alter und Geschlecht, USA 2015, Quelle (33).....	36

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der bekannten Verursacher vaginaler Beschwerden, nach (1)	16
Tabelle 2: Darstellung der Gesamtergebnisse.....	32

9. Glossar

Abstrich: (Vaginalabstrich)	Entnahme von Untersuchungsmaterial von Schleimhäuten, Wunden oder anderen Oberflächen des Körpers mit der Absicht der weiteren mikrobiologischen, zytologischen oder mikroskopischen Untersuchung.
apathogen	nicht krankheitserregend
Candidose	Sammelbezeichnung für eine lokale Infektion durch Hefepilze der Gattung Candida
Clue cells	Gynäkologie: Epithelzellen, die mit einem Bakterienrasen überzogen sind
Endophthalmidis	Entzündliche Reaktion ausgelöst durch eine Infektion im Auge
fakultativ	Möglich, aber nicht zwingend
Fluor genitalis	Synonyme: Fluor vaginalis, Weißfluss, Ausfluss Vermehrter, meist unblutiger Sekretabgang aus dem weiblichen Genitale
Infektion	<ul style="list-style-type: none">- Eindringen des Erregers ins Gewebe- Vermehrung des Erregers im Gewebe- Reaktion des Wirts auf das Geschehen

Interleukine

Körpereigene Botenstoffe des Immunsystems

Kommensale

Ein Kommensale ist ein Lebewesen, das sich von den Nahrungsrückständen eines Wirtsorganismus ernährt, ohne ihn zu schädigen.

Metabolite

Metaboliten sind Substanzen, die als Zwischenstufen oder als Abbauprodukte von Stoffwechselvorgängen des Organismus entstehen.

Pathogenität

Als Pathogenität bezeichnet man in der Medizin die Fähigkeit eines auf den Körper einwirkenden Einflussfaktors (z.B. Bakterien/Viren), eine Krankheit auszulösen.

Pelipathie, auch pelipathisches Syndrom

Chronische, zyklusungebundene Unterleibsschmerzen oder Schmerzen im kleinen Becken unklarer Ursache über einen längeren Zeitraum als 6 Monate

peripartal

geburtlich, die Geburt betreffend

Protozoen

Synonym: Eukaryoten
zellkernhaltige Einzeller

Reinheitsgrad (RHG)

Qualitative Beschaffenheit des
Vaginalsekrets entsprechend RHG 0 - III

sp.

Spezies = Arten z.B. Candida Spezies

Tunica

Medizin
Bezeichnung von Gewebsschichten

Vaginitis/ Vulvovaginitis

Synonyme: Scheidenentzündung,
Kolpitis
Entzündung der Vaginalschleimhaut.
Mitbeteiligung der Schamlippen spricht
man auch von einer Vulvovaginitis

Vaginose, bakterielle (BV)

Synonyme: Gardnerellen-Infektion,
Aminkolpitis, Hämophilus-vaginalis-
Infektion
Untypische Besiedelung der Vagina vor
allem mit Anaerobiern.

Viren

Viren sind infektiöse Partikel, die sich als
Virionen außerhalb von Zellen
(extrazellulär) durch Übertragung
verbreiten, aber als Viren nur innerhalb
einer geeigneten Wirtszelle (intrazellulär)
vermehren können.

Vulvodynie

Missempfindungen und
Schmerzzustände im Bereich der
äußeren, primären Geschlechtsorgane
einer Frau, für die oft keine erkennbaren
Ursachen gefunden werden können.

10. Zusammenfassung

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit war, einen Zusammenhang zwischen vaginalen Symptomen wie: Jucken, Brennen, Ausfluss, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Kratzen, Geruch, diffuse Schmerzangabe und einem alleinigen positiven Vaginalabstrichbefund durch ein mikrobiologisches Labor mit *Staphylococcus epidermidis* nachzuweisen.

Dazu wurden zunächst aus handschriftlichen Akten einer ambulanten gynäkologischen Praxis über einen Zeitraum von 2 Jahren Daten von Patientinnen mit einem alleinigen Befund eines vaginalen Abstriches mit *Staphylococcus epidermidis* extrahiert. 192 Fälle aus dieser 2-Jahres-Gesamtheit konnten in die detaillierte Auswertung aufgenommen werden.

Die Datenaufnahme und deren Auswertung erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel™.

Dabei wurden die Daten anonymisiert und Alter, Symptome bzw. Symptomkombinationen oder ohne Symptome aufgenommen.

Die Auswertung der Daten ergab folgendes Ergebnis:

58 % der Fälle mit nachgewiesenem *Staphylococcus epidermidis* berichteten über Symptome, gegenüber 42% ohne berichtete Symptome.

Zudem zeigte sich eine Korrelation der berichteten Symptome mit dem Lebensalter, d.h. mit zunehmendem Alter nehmen die berichteten Symptome trotz nachgewiesenem *Staphylococcus epidermidis* im Vaginalabstrich ab, d.h. Patientinnen reagieren mit zunehmendem Alter weniger sensitiv auf eine Besiedelung mit *Staphylococcus epidermidis*.

Dieses Ergebnis kann noch nicht herangezogen werden, um eine generelle Antibiotikatherapie bei alleinigem Befund mit *Staphylococcus epidermidis* im Vaginalabstrich und mit Symptomatik aussprechen zu können.

Hier werden noch weitere Faktoren benötigt um den Wandel vom apathogenen Keim zum pathogenen Keim darzulegen.

Vielmehr dienen die Ergebnisse als Thesengenerierung und Grundlage für weitere Arbeiten, u.a. um die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (mit Symptomen / ohne Symptome) herauszuarbeiten.

Hier könnte die lokale Immunantwort (z.B. Nachweis über Interleukine) eine Antwort geben, um die Pathogenität des *Staphylococcus epidermidis* und damit den Therapiebedarf herauszuarbeiten.

Danksagung

Herrn Prof.Dr.med.habil. Ernst Rainer Weissenbacher danke ich vielmals für die interessante Themenstellung und die kontinuierliche Unterstützung während der Entstehungsphase dieser Arbeit.

Fr. Dr. med. Theresa Kolben für die ausdauernde Betreuung und kritische Korrektur der Rohfassungen.

Dem Praxisteam von Premiummedizin München für die Unterstützung und Geduld vor Ort.

Eidesstattliche Versicherung

Uhlig, Andrea

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Über den Stellenwert des Staphylococcus epidermidis
in der ambulanten gynäkologischen
Versorgung**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.04.2018

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand